

BEHANDLUNG VON VERRUCAE VULGARES  
MIT LOKALER PHOTOCHEMOTHERAPIE  
UND VITAMIN-A-SÄURE-LACK

Dzola Weidner

1980





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551902\\_0004](https://archive.org/details/IA41551902_0004)



Aus der Dermatologischen Klinik  
der Ludwig-Maximilians Universität zu München  
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

BEHANDLUNG VON VERRUCAE VULGARES MIT LOKALER  
PHOTOCHEMOTHERAPIE UND VITAMIN-A-SÄURE-LACK

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der gesamten Medizin  
an der  
Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von  
D z o l a W e i d n e r  
aus  
Berlin

1980



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G.Flewig  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. O.Braun-Falco  
Dekan: Prof. Dr. med. W.Spann  
Tag der mündlichen Prüfung: 5.8.1980

Behandlung von Verrucae vulgares mit lokaler  
Photochemotherapie und Vitamin-A-Säure-Lack

Inhaltsverzeichnis

|                                                         | Seite |
|---------------------------------------------------------|-------|
| 1. Was sind Warzen?                                     | 1     |
| 2. Welche Behandlungsmethoden für Warzen gab es bisher? | 9     |
| 3. Ziel der vorliegenden Arbeit                         | 16    |

Material und Behandlungsmethoden

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 1. Photochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen (8-MOP) + UVA |    |
| a) Beschreibung der verwendeten Geräte                    | 17 |
| b) Durchführung der Untersuchung                          | 26 |
| eine Hand (Fuß) 8-MOP gegen beide Hände (Füße)            |    |
| bestrahlen                                                |    |
| eine Hand (Fuß) bestrahlen gegen beide Hände              |    |
| (Füße) 8-MOP                                              |    |
| 2. Vitamin-A-Säure-Behandlung                             |    |
| a) Beschreibung des Materials                             | 30 |
| b) Durchführung der Untersuchung                          | 31 |
| Vitamin-A-Säure                                           |    |
| Plazebo                                                   |    |
| Vitamin-A-Säure gegen Plazebo                             |    |

|                                                                                                           |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <u>Ergebnisse</u>                                                                                         | Seite |
| 1. Photochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen + UVA                                                         |       |
| a) 8-MOP und bestrahlte Hand (Fuß) im Vergleich<br>zur ausschließlich bestrahlten Hand (Fuß)              | 33    |
| b) 8-MOP und bestrahlte Hand (Fuß) im Vergleich<br>zur ausschließlich mit 8-MOP behandelten Hand<br>(Fuß) | 34    |
| c) Nebenwirkungen der Behandlung                                                                          | 37    |
| 2. a) Vitamin-A-Säure-Behandlung                                                                          | 38    |
| b) Plazebo-Behandlung                                                                                     | 40    |
| c) Vitamin-A-Säure gegen Plazebo                                                                          | 40    |
| 3. Statistische Bearbeitung                                                                               | 43    |
| <u>Diskussion</u>                                                                                         | 51    |
| <u>Zusammenfassung</u>                                                                                    | 57    |
| <u>Literatur</u>                                                                                          | 61    |

## Einleitung

### 1. Was sind Warzen?

Warzen werden durch relativ kleine karyotrope zur Papillomgruppe gehörende DNS-Viren hervorgerufen. Sie bewirken die Bildung infektiöser Akanthome bzw. Epitheliome beim Menschen, die sich im Bereich der Haut als Warzen, an der Mundschleimhaut sowie im Konjunktivalsack als Papillome und auf den Halbschleimhäuten des Genitale als spitze Kondylome manifestieren (49). Sie stellen sehr häufig vorkommende benigne Neubildungen (Virusakanthome) dar, die von Mensch zu Mensch übertragbar sind. Mit Hilfe der molekularen Hybridisierung und der Immunfluoreszenz gelang es, verschiedene humane Papillomviren (HPV) zu unterscheiden (29).

| Warzenviren | Erreger von                                                                                                |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPV 1       | Plantarwarzen                                                                                              |
| HPV 2       | vulgären Warzen                                                                                            |
| HPV 3       | planen juvenilen Warzen<br>und einer Variante von<br>Epidermodysplasia verruci-<br>formis Lewandowsky-Lutz |
| HPV 4       | Epidermodysplasia verruci-<br>formis Lewandowsky-Lutz                                                      |

Tab. 1 Warzenviren Typ I-IV

Elektronenoptisch können die Erreger der verschiedenen Warzenformen nicht unterschieden werden. Es ist jedoch möglich, die typischen etwa 50 nm großen Viruselementarkörper in Ultraschnitten nachzuweisen.

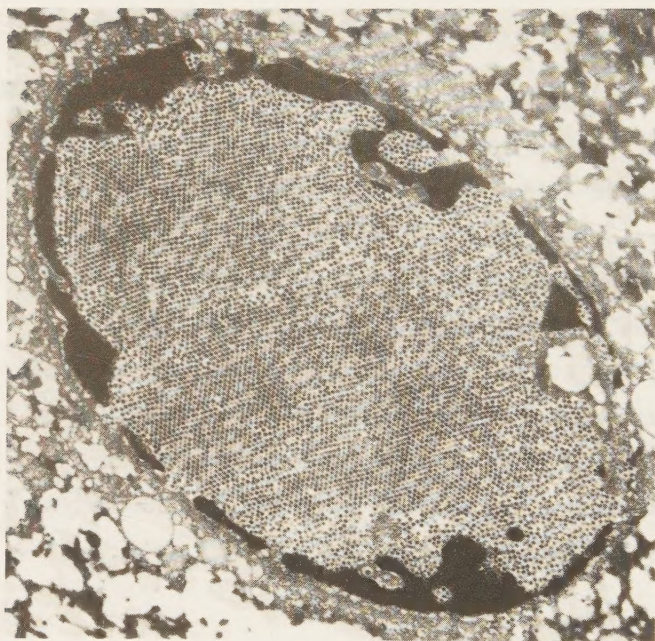


Abb. 1

Ultraschnitt einer Verruca vulgaris

Stratum granulosum der Epidermis, Zellkern mit Viruskristallen.

Elektronenoptische Vergrößerung 24000 : 1

(mit freundlicher Genehmigung, Prof. Dr. H.H.Wolff, München)

Klinisch können folgende sechs Warzenerkrankungen unterschieden werden:

1. Vulgäre Warzen
2. Plane juvenile Warzen
3. Schleimhautwarzen
4. Plantarwarzen
  - a) oberflächliche, meist disseminierte Formen
  - b) Mosaikwarzen
5. Spitze Kondylome
6. Verrucosis generalisata (Epidermodysplasia verruciformis  
Lewandowsky-Lutz)

Histopathologisch stellt die Warze eine meist scharf umschriebene Hautläsion dar, die das Niveau der Umgebung überragt und durch eine Gewebevermehrung gekennzeichnet ist. Im Stratum corneum findet sich eine vorwiegend kompakte Hyperkeratose mit darin eingelassenen parakeratotischen Bezirken, oft als sogenannte Parakeratosekegel (49). Bei der Verruca vulgaris bilden sich typisch nach innen gebogene Reteleisten mit stark verbreitertem Stratum granulosum sowie Ortho- und Parahyperkeratose. Mit der Ölimmersion erkennt man ballonisierte Retezellen mit basophilen Einschlüßkörperchen neben den Nukleolen (49). Weitere hervorstechende histologische Kriterien sind Akanthose, Papillomatose und intrakorneal gelegene, schlotförmige Hämorrhagien, die das Äquivalent zu den klinisch sichtbaren, schwärzlichen Punkten innerhalb der Warze sind.

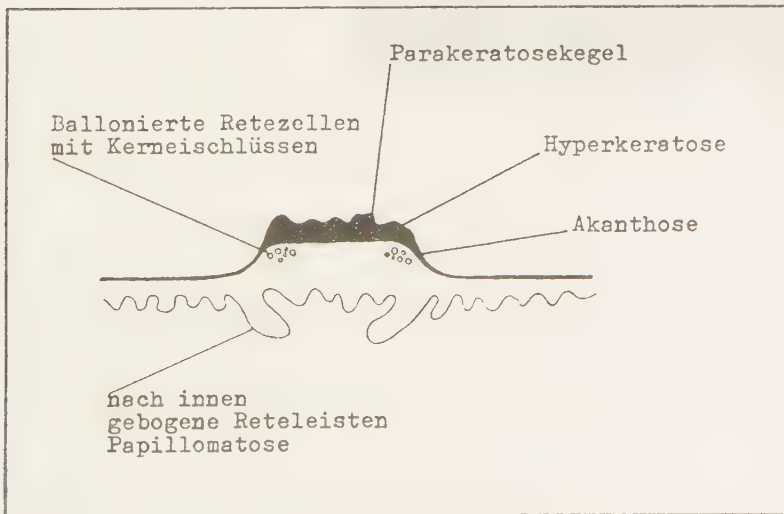


Abb. 2

Histologisches Schema der vulgaren Warze (49)

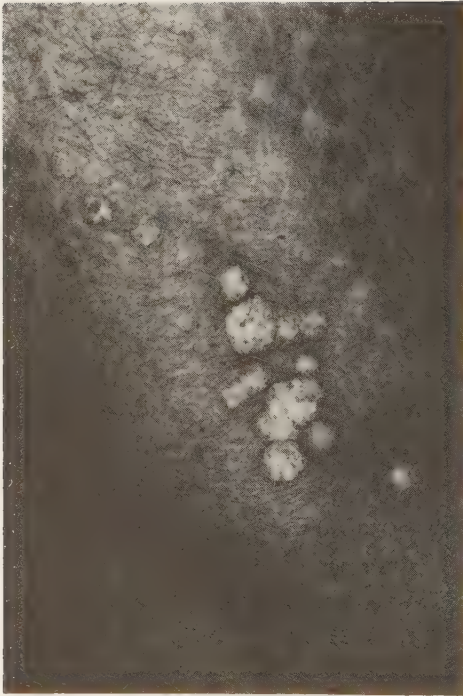


Abb. 3

### Verruca Vulgares

Für alle Warzenformen gemeinsam gilt, daß es sich um infekti-  
 von Mensch zu Mensch übertragbare Papillome handelt. Sie  
 . . . . . von Unna 1894 als "herdweise auftretendes akquiriertes  
 Akanthom infektiöser Natur mit sofort hinzutretender Hyperke-  
 ratose" definiert (49).

Jablonska (29) gelang es mit Hilfe der molekularen Hybridisierung und der Immunfluoreszenz unter Verwendung spezifischer Immunseren vier verschiedene humane Papillom-(HPV)-Typen festzustellen. Diesem Befund kommt eine wichtige diagnostische und prognostische Bedeutung zu, da diese vier Virustypen unterschiedliche onkogene Eigenschaften besitzen. HPV 1 ist verantwortlich für Plantarwarzen, HPV 2 für vulgäre Warzen, HPV 3 für Verrucae planae juveniles sowie die Variante von Epidermodysplasia verruciformis, die sich durch einen verhältnismäßig gutartigen Verlauf und seltene maligne Transformationen auszeichnet.

Dagegen läßt sich HPV 4 in den Fällen von Epidermodysplasia verruciformis nachweisen, bei denen rote und rotbraune Maculae sowie Hyper- und Depigmentationen auftreten und bei denen es in der Regel zur Entwicklung maligner Tumoren kommt (29).

Der wichtigste Unterschied zwischen HPV 3 und HPV 4 liegt in ihrer Onkogenität. Insofern kommt der HPV-Typisierung bei der Epidermodysplasia verruciformis nicht nur eine diagnostische, sondern vor allem eine prognostische Bedeutung zu. Jablonska (29) beobachtete bei Epidermodysplasia verruciformis Patienten mit HPV 3-Infektion lediglich in einem von neun Fällen die Entwicklung von Neoplasmen. Alle Epidermodysplasia verruciformis Patienten mit HPV 4-Infektion wiesen bei Geburt oder im jugendlichem Alter Hautkarzinome auf. Es scheint, daß der Typ des Warzenvirus von grundsätzlicher Bedeutung, der immunologische Zustand des Organismus dagegen, obwohl sicherlich nicht ohne Einfluß auf die Verbreitung und Erhaltung der Virusinfektion, für die potentielle Onkogenität von geringer Wichtigkeit

ist. Nasemann (48) bezeichnet die Viruserreger als echte Tumoviren, die den DNS-Apparat in den Kernen, d.h. die Multiplikation der Elementarkörper für ihre eigenen Zwecke verändern. Die induzierten Tumore seien jedoch nicht bösartig, d.h. sie vermehren sich, da sie infektiös sind, zeigen aber weder infiltratives Wachstum noch Metastasierung. Für die Entstehung der Infektion mit Warzenviren spielen prädisponierende Faktoren eine Rolle. Bei einer unter biochemischen und physiologischen Gesichtspunkten durchgeführten Untersuchung der gesunden Hautoberfläche bei Warzenpatienten im Vergleich zu warzenlosen Patienten stellten sich folgende Unterschiede heraus: Bei den Warzenpatienten bestanden neben funktionellen Durchblutungsstörungen, Akrozyanose und Hyperhidrose eine signifikante Verminderung des prozentualen Squalengehalts in den Lipiden der Hautoberfläche. Die Alkalineutralisationszeit war signifikant verkürzt und der Feuchtigkeitsegehalt der Haut war signifikant vermindert (16).

Das Auftreten spitzer Kondylome kann durch die folgenden prädisponierenden Faktoren begünstigt werden (50):

1. Medikamente (Ovulationshemmer, Kortikosteroide oder Zytostatika)

Genitale Kandidose

3. Andere Genitalerkrankungen mit Fluor (Urethritis gonorrhoeica, Trichomoniasis)

4. Diabetes mellitus

5. Ekzeme

6. Immundefekte

Die Infektion kann durch Hetercinoakulation ebenso wie durch Autoinokulation erfolgen (48). Die Inkubationsdauer der Warzen ist nicht streng normiert. Sie liegt überwiegend zwischen vier Wochen und acht Monaten (50). Die Eintrittspforte für das Warzenvirus bilden vor allem die Hautareale der unbedeckten Körperpartien, die mit der Umgebung in Kontakt geraten, so die Hände, das Gesicht, bei Kindern die Knie und im Sommer, wenn barfuß gegangen wird, die Fußsohlen. Der Erreger scheint direkt in die Haut einzudringen. Die Übertragung der Warzen erfolgt durch direkten oder auch indirekten Kontakt (z.B. Schulen, Badeanstalten, Waschtensilien, Friseure, Masseure), oder auch durch Autoinokulation. Bei Personen, die im Kollektiv leben, ist die Ansteckung um so größer (49). Bei Handarbeitern finden sich sehr häufig Warzen an Fingern, Handtellern und Handrücken. Bosse (8) und Peuter (56) ermittelten eine auffallende Häufigkeit von *Verrucae vulgares* bei Metzgern und Tierärzten (19-20 Prozent der Untersuchten).

Über die Immunitätsverhältnisse bei Warzen ist noch relativ wenig bekannt. Mit Hilfe der Mikroimmundiffusion gelang es, Antikörperproduktion bei Warzeninfektionen nachzuweisen. Bei Patienten mit lange bestehenden Warzen ist bei der Mehrzahl der Patienten die zelluläre Immunität herabgesetzt (41, 43) während zirkulierende Anti-HPV-Antikörper jedoch meist vorhanden sind (76, 29). Ihre Zunahme betrifft vor allem Antikörper vom IgG-Typ (64, 29). Sie sind bei Warzenpatienten in 20-50 Prozent der Fälle feststellbar. IgM-Antikörper haben keine schützende Funktion und verursachen auch keine Regression der Warzen (29).

Der Frage der Lymphozytenstimulation durch Warzenantigene bei Menschen ging Morrison 1974 nach. Er fand heraus, daß das Antigen eine Lymphozytenproliferation bei allen (100 Prozent) Warzenpatienten, jedoch nur bei 71 Prozent der Kontrollen induzierte. Der höchste durchschnittliche Stimulationsindex fand sich bei den Patienten, deren Warzen abgeheilt waren, wogegen der Index bei den Warzenträgern niedriger war (28). Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der zellulären Immunabwehr bei der Warzenkrankheit ebenso wie die Beobachtung, daß Warzeninfektionen wiederholt bei Patienten mit mangelhafter zellulärer Immunität als Sekundärinfektionen bei Herpes simplex und Herpes zoster auftreten. Bei Patienten mit herabgesetzter, humoraler Immunität wurden diese Beobachtungen nicht gemacht (44). Die Anwesenheit komplementbindender Antikörper korrelierte mit schnellerer Heilung und war bei Patienten mit Warzen zwischen 12 Prozent (61) und 20 Prozent (62) nachweisbar.

Es wird vermutet, daß den immunologischen Reaktionen eine Bedeutung bei der Verhinderung einer weiteren Warzenausbreitung zukommt. Die eigentliche Abheilung erfolgt hingegen nach bisher unbekannten, nicht immunologischen Reaktionen (63).

## Welche Behandlungsmethoden gab es bisher?

Die Vielzahl der bisher angewandten Behandlungsmethoden möchte ich in operative und nicht operative Methoden einteilen. Eine vor jedem Therapiebeginn zu berücksichtigende Eigenschaft der Warzen ist jedoch die Tatsache ihrer Spontanheilung. Ihr Prozentsatz wird mit 24-28 Prozent angegeben (30). Es kommt vor, daß die Zerstörung der sogenannten Mutterwarzen allein auch das Verschwinden der "Tochterwarzen" zur Folge hat (83). Die Kenntnis darüber, daß Spontanheilung therapeutisch eingeleitet werden kann, spielt auch bei der Suggestionstherapie eine Rolle (83,7,42). Die Heilungen durch Suggestion schwanken zwischen 28,6-44,1 (30), bzw. 54,7 Prozent (7). Bei planen, juvenilen Warzen werden sogar Werte bis zu 71,2 Prozent (30) bzw. 88,4 Prozent (7) angegeben.

Einer aktiven Therapie wohnt immer ein gewisser Suggestionsanteil inne, so daß die Ergebnisse der Suggestionstherapie in die Wertung aktiver Verfahren miteinzubeziehen sind (30). Aus bisher bekannten Berichten geht hervor, daß für den Eintritt eines möglichen Erfolges mindestens zwei Bedingungen erfüllt sein müssen:

1. Von Seiten des Heilenden die Überzeugung, daß Warzen auf diese Weise geneilt werden können.
2. Von Seiten des Patienten ein ausgeprägter, affektiver Zustand während der Heilung.

Eine wissenschaftlich belegte Erklärung über das Verschwinden der Warzen ist bisher nicht möglich. Es scheint aber, daß die Warze durch eine kräftige, normale Regeneration der Haut in der Tiefe ihre Verankerung verliert und dabei etwas nach oben herausgestoßen wird. Kurze Zeit später fällt sie meist unbeachtet heraus. Eine anfangs kleine zapfenförmige Vertiefung ist nach einigen Tagen nicht mehr zu sehen. Das normale Wachstum der Haut unter der Warze und in ihren basalen Anteilen scheint durch einen vom ZNS ausgehenden Reflex, der über das sympathische Nervensystem die Zirkulationsverhältnisse beeinflusst, gefördert zu werden (83,7). Wenn Warzen spontan abheilen, geschieht dies, ebenso wie bei nicht operativen Verfahren, ohne jede Narbenbildung.

Es gilt, daß eine vorübergehende kosmetische Störung nicht durch eine bleibende Störung ersetzt werden soll (83). Dennoch wurden gerade für solitäre oder auch besonders resistente Warzen (66) operative Methoden bevorzugt empfohlen. Hierzu zählen: Elektrokoagulation (5), Kürettage (60), Kaltkaustik, Galvanokaustik, Kryotherapie mit Kohlendioxid (51) oder flüssigem Stickstoff (39) und auch allgemein ätzende Maßnahmen mit Phenol oder Trichloressigsäure. Die Vorzüge liegen in einem einmaligen kurzen Eingriff und einem Heilerfolg bis zu 85 Prozent (60,30). Den Forderungen bei Warzenbehandlungen — narbenloser Abheilung, Schmerzlosigkeit, Vermeidung von Infektionen und Einschränkung der Arbeitsunfähigkeit, werden diese Verfahren jedoch nicht gerecht. Ein anderer wesentlicher

Nachteil ist das Auftreten von Rezidiven (66,30). Die Rezidivquote liegt wegen der hohen Viruspersistenz bei 20-69,9 Prozent (30).

Eine für Patienten angenehme, von den meisten Dermatologen jedoch abgelehnte Therapieform ist die direkte Röntgenbestrahlung (83). Sie wird fast ausschließlich für Fußsohlenwarzen empfohlen. Der prozentuale Heilerfolg wird mit 92,5 Prozent, bei Patienten unter dreißig Jahren sogar mit 98 Prozent angegeben (20). Bei auftretenden Dosierungsfehlern, z.B. bei der Rezidivtherapie, kann die Haut stark röntgengeschädigt werden. Bei ausbleibender Warzenrückbildung kann ein anschließend gewünschter operativer Eingriff erst nach mehreren Monaten erfolgen, wenn eine normale Regeneration der Haut eingetreten ist (83).

Die Untersuchungen von Frau Dr. Schiele-Luftmann aus der Dermatologischen Universitätsklinik München ergaben nach mündlicher Aussage, daß Behandlungserfolge erst ab 800 r zu verzeichnen waren, wobei jedoch bleibende Läsionen im Sinne einer Radio-dermitis entstanden seien. Bestrahlungen unter 800 r blieben immer wirkungslos. Sie kam infolgedessen zu der Überzeugung, daß die direkte Röntgentherapie für Warzenbehandlungen abzulehnen sei.

Die vorstehend genannten Nachteile bzw. Folgeerscheinungen destruktiver Methoden sind Grund dafür, zu Beginn einer Warzenbehandlung in der Wahl der optimalen Methode dem nicht operativen Verfahren den Vorzug zu geben.

Eine Form der nicht operativen Warzenthherapie kann durch oral verabreichte Medikamente erfolgen.

Bekannt wurden Jod-, Wismut-, Quininverbindungen, Arsen, Quecksilber, Thuyaextrakte, Chlorpromazin, Vitamine, Antibiotika, Hormone, Cholin, Methionin in Form von Sulfmethionin D<sub>12</sub> (1), Methotrexat in einem Fall (57).

Zu den lokal anwendbaren Mitteln gehören zahlreiche volkstümliche Warzenkräuter, Thuyatinktur, Salizyl-Resorzin-Creme, Resorzin-Zinkpaste, Podophylinharz (gilt als Mittel der Wahl bei Genitalwarzen).

Die zur Zeit in unserem Hause (Dermatologische Universitätsklinik München) angewandten Warzenbehandlungsmethoden sind die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff, eine "Schaukelbehandlung" (Guttaplast im Wechsel mit Zignolin), und 5-Fluorurazil, welches zur Zeit als Verrumal<sup>R</sup> (Hermal-Chemie) im Handel ist. Bei der "Schaukelbehandlung" wird 4 Tage lang ein 60%iges Salizylpflaster auf die Warze gelegt und mit Leukoplast luftdicht verschlossen. Dann wird die Hornhaut vorsichtig abgehobelt und anschließend 10 Tage lang morgens und abends mit einer Zignolin-Warzenpaste (Zignolin 0,5, Acid salicylic 12,5, Paraffin liquid 2,5, Vaseline alb. ad. 50,0) bestrichen. Das behandelte Hautareal wird dann jedesmal mit Hansaplast<sup>R</sup>

ebenfalls lokalen Anwendung kommt 5-Fluorurazil (12,13,17, welches zur Zeit als Verrumal<sup>R</sup> von Hermal-Chemie (Reinbeck) im Handel ist. Bunny erzielte hiermit bei Mosaik-

warzen Heilerfolge zwischen 46,5 und 53,3 Prozent (12) und erwähnte eine von Hursthouse erreichte Erfolgsquote von 60 Prozent bei Gemischtwarzen (13). Sie ist der Meinung, daß 5-Fluourazil keinen Vorteil gegenüber anderen Methoden habe (13). Hursthouse stellt hierzu fest, daß die Ergebnisse seiner Untersuchungen mit 5-Fluourazil gegen Placebo signifikant besser für 5-Fluourazil ausfielen (25).

Die positiven Resultate in der Anwendung von Vitamin-A-Säure wurden für *Verrucae vulgares* mit 93 Prozent, für *Verrucae planae juveniles* mit 83 Prozent angegeben (27). Mazurkiewicz erreichte eine Rückbildung bei *Verrucae vulgares* in 53 Prozent und bei *Verrucae planae juveniles* in 73 Prozent (40). Bersaques (6) war in der Anwendung von VAS bei Plantarwarzen in nur 34 Prozent der Fälle erfolgreich. Er rät deshalb davon ab, Fußsohlenwarzen mit Vitamin-A-Säure zu behandeln.

Versuchsreihen mit Azetylsalizylsäure zeigten bei Bunny eine höhere Erfolgsrate. Die Rückbildung erfolgte bei vulgären Warzen zu 70 Prozent, bei einfachen Fußsohlenwarzen zu 80 Prozent und bei Mosaikplantarwarzen zu 50 Prozent (13).

Olarn verwendete 1970 konzentrierte Kochsalzlösung im okklusiv hypertonen Verfahren. Von 17 Patienten wurden 14 erfolgreich behandelt (52).

Bremner berichtete 1976 von einer Behandlung verschiedener Warzentypen mit Bleomycin, die für ihn befriedigende Erfolgsrate lag bei 63 Prozent. Er hebt besonders die gute Abheilung der Warze ohne Atrophie, Narben, Pigmentierung und Schmerzen hervor, sagt aber auch, daß zu Beginn der Behandlung keine

Erfolgsgarantie gegeben werden könne (10). Entsprechende Aussagen macht Hudson mit seinem 1976 veröffentlichten Bericht über die erfolgreiche Behandlung von 25 mehrfach vorbehandelten Patienten mit resistenten Mosaikwarzen (24). Für Patienten mit lange bestehenden, besonders hartnäckigen Warzeninfektionen scheint die Immuntherapie, in Form intrakutan applizierter Vakzine aus gepoolten HPV bei gleichzeitiger Zunahme der Hautreaktion vom verzögerten Typ, besonders indiziert zu sein (29,79). Auch die Sensibilisierung mit Dinithrochlorbenzol verursacht bei einem Teil der Patienten Regression der Warzen als Folge der induzierten Kontaktdermatitis (19). Die Erfolge von Buchner mit Dinithrochlorbenzol lagen bei 66 Prozent (11). Wegen mannigfaltiger Nebenwirkungen empfiehlt sie diese Therapie nur in sehr resistenten Fällen anzuwenden. Wenig wirksam ist nach bisherigen Erfahrungen in Anwendung von Levamisol (29,69). Levamisolhydrochlorid besteht aus einem festen, kristallinen, gut wasserlöslichen Puder und hat ein Molekulargewicht von 240,75. Levamisol ist säurestabil, hydrolisiert jedoch in alkalischer Lösung. Die pharmakologische Wirkung besteht in der Stimulation sympathischer und parasympathischer Ganglien (73). Die beschriebenen günstigen Effekte werden auf mögliche Suggestionen zurückgeführt (29).

In den letzten Jahren fand die bereits seit langem bei anderen dermatologischen Erkrankungen (Psoriasis, Vitiligo u.a.) erfolgreich angewandte Photochemotherapie auch in der Warzentherapie Beachtung. Die Heilungsquoten dieser von Jung durchgeführten Therapie liegt mit 72,3 Prozent für vulgäre Warzen und mit 93,3 Prozent für Plantarwarzen deutlich über den Werten, die durch Spontanheilung oder durch Suggestionstherapie zu erzielen sind (30). Die Erfolge bei planen juvenilen Warzen sind mit 57,1 Prozent geringer. Die für die vulgären Warzen gefundenen Erfolgsquoten liegen im Bereich der Werte, die durch destruktive Verfahren zu erzielen sind. Im Gegensatz zu den destruktiven Therapieformen liegen die Vorteile der Photochemotherapie in einer schmerz- und narbenlosen Behandlung, die ohne Arbeitsunfähigkeit der Patienten durchgeführt werden kann. Die häufig auftretenden Hyperpigmentierungen der bestrahlten Hautareale verschwinden nach einiger Zeit von selbst. Eine der Hauptindikationen dieser Methode besteht daher in der Anwendung bei multiplen und großflächigen Warzen, peri- und subungualen Warzen und rezidivierenden Plantarwarzen.

### Ziel der vorliegenden Arbeit

Das Ziel der folgenden Untersuchungen bestand darin, zwei lokale Behandlungsmethoden in innerer Wirksamkeit bei *Verrucae vulgares* und *Verrucae plantares* zu überprüfen.

Zur Anwendung kam als lokal irritierender Wirkstoff Vitamin-A-Säure.

Auf einer phototoxischen Reaktion basierte die Behandlung mit 8-Methoxypsoralen in Verbindung mit UVA (Photochemotherapie). Das Patientenkollektiv stammte aus der Dermatologischen Universitätsklinik. Der Vergleich dieser beiden Methoden erfolgte im Halbseitenversuch. Um eindeutige Aussage über die Wirkung der speziellen Behandlungsmethode machen zu können, wurden die Konzentrationen der verwendeten Substanzen so gewählt, daß es weder zu kaustischen noch anderen unerwünschten Nebeneffekten, wie z.B. Blasenbildung, kam.

## Material und Behandlungsmethoden

### 1. 8-Methoxypsoralen + UVA

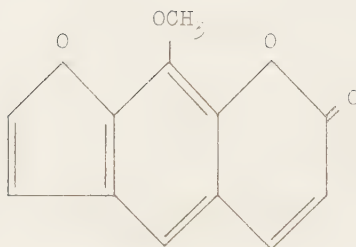
#### a) Beschreibung der verwendeten Geräte

##### Psoralene

Psoralene sind Isomere der Furocumarine, die natürlich aus Pflanzen, wie Ammi Majus Linn, Knorpelkraut und dem Zahnstochergewächs gewonnen werden können. Bereits im Altertum wurden in Indien, China und Ägypten Psoralene in Verbindung mit natürlichem Sonnenlicht zur Repigmentierung bei Vitiligo benutzt. 1948 wurde diese Behandlungsmethode von El Mofty in die Medizin eingeführt (21).

Das Prinzip der Photochemotherapie beruht auf dem Zusammenwirken von langwelligem ultraviolettem Licht (UVA) und einer photosensibilisierenden Substanz. Experimentelle Untersuchungen zur Photosensibilisierung der Haut durch pflanzliche Wirkstoffe machte Kuske in Deutschland schon im Jahre 1938 (21). Die Photochemotherapie mit Psoralenen (8-Methoxypsoralen, 8-MOP, Ammoidin) und UVA (langwelliges Ultraviolettlicht, Schwarzlicht, Blackbluelight, Blacklight) fand ihre Anwendung zunächst bei der Vitiligo. Seit 1972 wird diese Methode auch zur Behandlung der Psoriasis vulgaris und anderer Hautkrankheiten angewandt (21,82).

Chemische Formel  
des 8-Methoxypsoralens



### Wirkung der Psoralene in Verbindung mit UVA

Nach den Untersuchungen von El Mofty, Pathak und Buck liegt das Wirkungsspektrum von 8-Methoxypsoralen (8-MOP) zwischen 320 und 400 nm. Es können nur die längeren Wellenlängen ab 320 nm von 8-MOP absorbiert werden, wobei das Aktionsspektrum von 8-MOP bei 360 nm liegt. Die lokale Photochemotherapie mit 8-MOP + UVA besteht in einem photochemischen Vorgang, bei dem 8-MOP an die Pyrimidinbase der DNS gekoppelt wird. Die DNS-Synthese wird durch Psoralen in Verbindung mit UVA gehemmt. Ohne Bestrahlung bildet das 8-MOP einen lockeren Komplex mit der DNS, wobei diese Verbindung vermutlich zwischen zwei benachbarten Basenpaaren in der Doppelhelix der DNS stattfindet. Bei Bestrahlung zum Beispiel mit einer Wellenlänge von 365 nm findet eine Photoreaktion mit der Bildung einer stabilen Bindung zwischen 8-MOP und den Pyrimidinbasen der Nukleinsäuren

(30). Jeder Eingriff an der genetischen Substanz läßt ungeachtet nach der Onkogenität aufkommen (22). Die häufigsten Nebenwirkungen bei der lokalen Photochemotherapie entstehen durch die Phototoxizität der Substanzen mit Erythem, Juckreiz, Blasenbildung und Hyperpigmentierung.

Medikation

8-Methoxypsoralen, mit historischem Namen Ammoidin, wirksames Prinzip der Pflanze Ammi Majus Linn, kann als Kapsel- oder Tablettenform sowie als Zubereitung in alkalischer Lösung oder Creme bzw. Salbe verabreicht werden. Unter dem Namen Meladinine<sup>R</sup> (Basotherm BRD) Tabletten 10 mg und Meladinine<sup>R</sup> 0,15% Lösung bzw. Oxoralen<sup>R</sup> (Elder USA) ist 8-MOP im Handel erhältlich.

Der beim Auftragen der alkalischen Methoxypsoralen-Lösung oft beobachtete Austrocknungseffekt kann durch die Wahl eines Vehikels auf der Basis Öl-in-Wasser bzw. Wasser-in-Öl-Emulsion beseitigt werden. Dabei muß der Nachteil einer weniger exakten Applikation mit ungewollter Verteilung der photosensibilisierenden Substanz auf gesunde Hautpartien in Kauf genommen werden.

Für die lokale Anwendung der folgenden Versuchsreihe wurde 8-MOP als 0,15%ige Emulsion (Meladinine<sup>R</sup>) verwendet.

Lichtquelle

Zur Anwendung kam ein Lichtleiter neuartiger Konstruktion (Superlite<sup>R</sup> UV, Firma Lumatec) (58). Als Lichtquelle dient eine Quecksilberhöchstdrucklampe mit einer elektrischen Leitung von 200 Watt (Osram HBO 200). Das emittierte Licht wird über ein Kondensorsystem von Quarzlinen über einen elektromechanischen Verschluß auf die Eintrittsöffnung des Lichtleiters fokussiert. Der Lichtleiter besteht aus einem flexiblen Mantel, welcher mit einem flüssigen Kern von 5 mm Innendurchmesser gefüllt ist. Die Anordnung erlaubt Transmission im Bereich des UVA, welche dreimal höher sind als die herkömmlichen Quarzleiter vergleichbarer Dimensionen. Mit dem Lichtleiter ist es möglich, UVA + UVB zu applizieren oder mit Hilfe eines auswechselbaren Kantenfilters (WG 345, Schott) UVB fast ganz wegzufiltern, um somit eine nahezu reine UVA-Quelle zu erhalten. Dem flexiblen Lichtleiter sitzt am Ende ein Kegel aus transparentem Plastikmaterial auf, um bei den Bestrahlungen einen festen Abstand von 0,5 cm zur Haut einhalten zu können (Abb.5). Im Hautniveau ergibt sich ein kreisförmiges Bestrahlungsareal von  $0,79 \text{ cm}^2$  (Durchmesser 1 cm).

## Dosimetrie

Die Konstanz der Strahlungsintensität am Ausgang des Lichtleiters (Hautniveau) wurde in regelmäßigen Abständen mit Hilfe eines Thermopiles (Laser Instrumentation Ltd. England, Model 17) und des dazugehörigen Wattmeters (Indicator Model 154) überprüft (58). Dabei wurden folgende Begriffe definiert:

Strahlungsintensität

mW

Strahlungsleistung

$$\frac{\text{mW}}{\text{cm}^2}$$

Bestrahlungsdosis

$$\frac{\text{mW}}{\text{cm}^2} \times \text{Zeit} = \frac{\text{mJ}}{\text{cm}^2}$$

Die Bestrahlungsdosis kann durch Wahl der Bestrahlungsdauer verändert werden.

### Die Häufigkeit der UVA-Strahlung

Für die orale Photochemotherapie (z.B. bei Psoriasis), hat sich eine Behandlung an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen der Woche (Montag/Dienstag und Donnerstag/Freitag) mit bestrahlungsfreien Intervallen am Mittwoch, Samstag und Sonntag bewährt. Letztere dienen dazu, die Reaktion des Patienten auf die erfolgten Bestrahlungen abzuwarten und zu beurteilen. Häufigere Bestrahlungen bergen die Gefahr einer Kumulation des Photosensibilisators und eine mögliche Fehleinschätzung der Reaktionsfähigkeit des Patienten in sich, da sich das Reaktionsmaximum erst 72 Stunden nach erfolgter Bestrahlung voll übersehen läßt.

Bei lokaler 8-MOP und UVA-Behandlung kann von dem erwähnten Schema ohne die Gefahr einer Überdosierung abgesehen werden, da sich dort das Reaktionsmaximum erfahrungsgemäß schon nach 24 Stunden einstellt und der Höhepunkt meist nach 48 Stunden erreicht ist. Es ist dennoch auch bei lokaler Anwendung wichtig, die klinischen Veränderungen des einzelnen Patienten vor jeder Dosiserhöhung genau zu überprüfen.

Nach Erzielung einer völligen Erscheinungsfreiheit hat sich die Intervallbehandlung zur Vorbeugung von Rezidiven bewährt

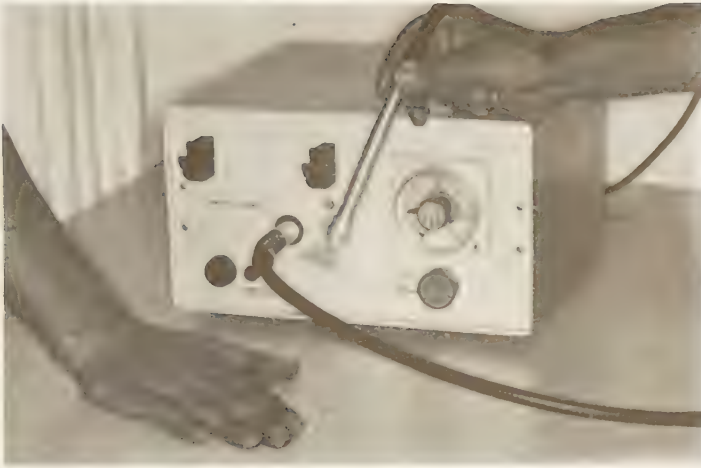


Abb.4 Bestrahlungsgerät (Superlite<sup>R</sup> UV) mit flexiblem  
Lichtleiter und der Hand eines Warzenpatienten



Abb.5 Plastikkegel am Ende des Lichtleiters beim Auf-  
setzen des zu bestrahlenden Warz-

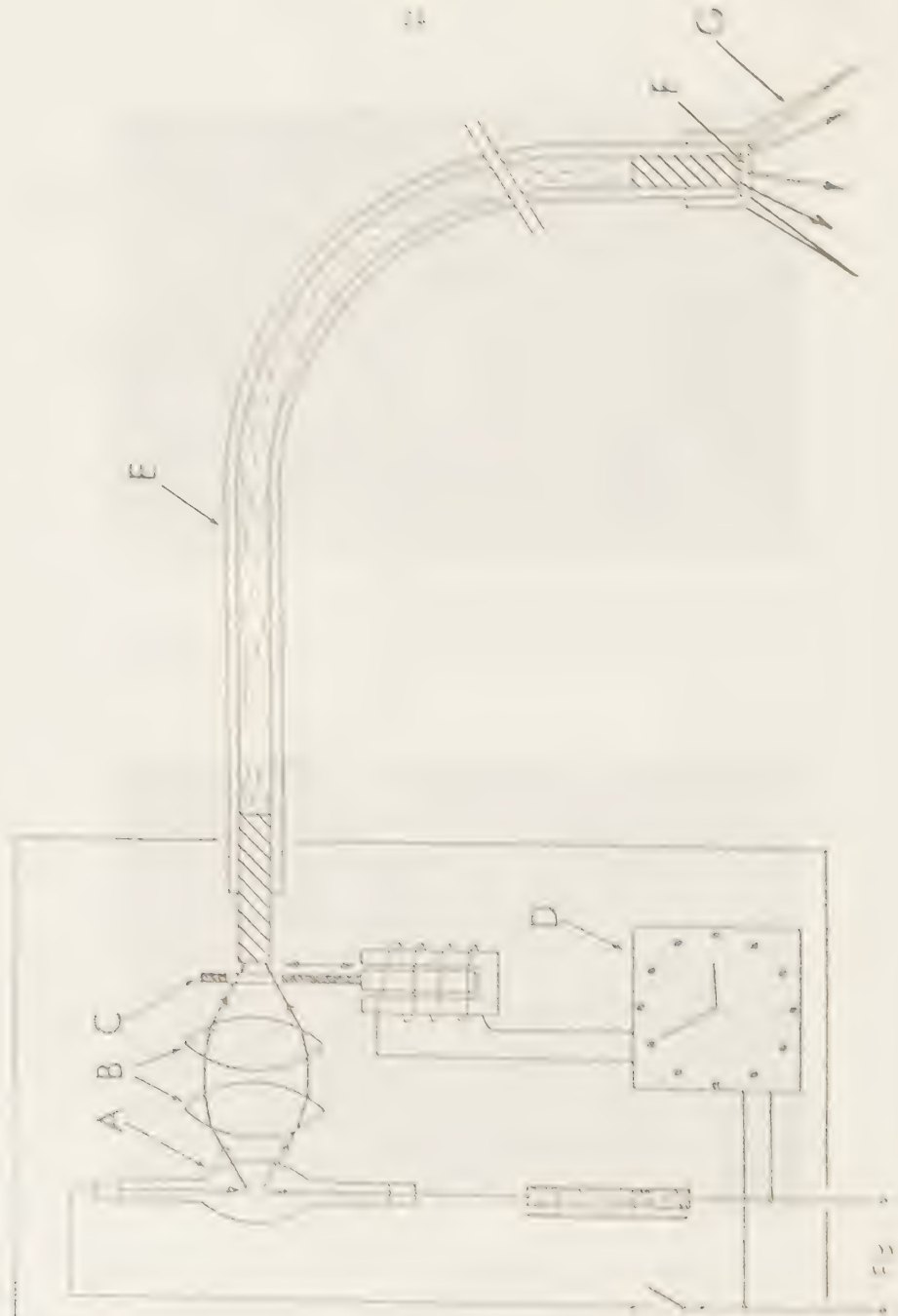


Fig. 5 Schematische Darstellung des Lichtleitergerätes (60)

- |                               |                           |
|-------------------------------|---------------------------|
| A : Quecksilberhochdrucklampe | E : Flüssiger Lichtleiter |
| B : Kondensorsystem           | F : Kantenfilter          |
| C : Blende                    |                           |
| D : Zeiteinzeiger             |                           |

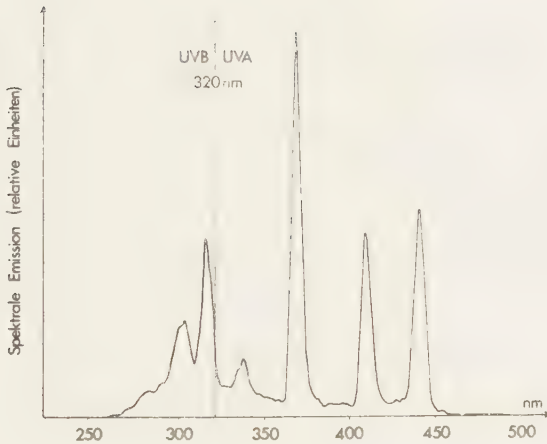


Abb.7

- a) Die spektrale Verteilung der ungefilterten Strahlung des Lichtleiters

Die emittierte Strahlung enthält UVA, UVB und einen kleinen Anteil UVC (Wellenlänge kleiner als 290 nm) (58)

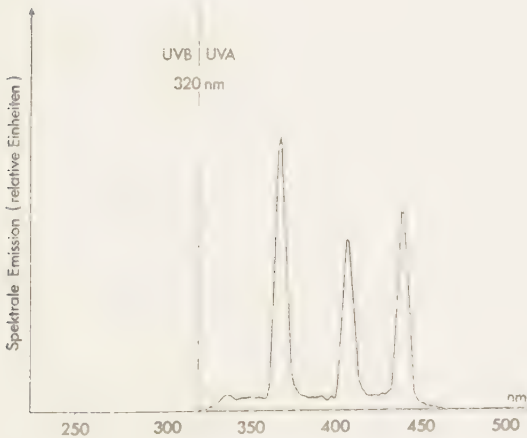


Abb.8

- b) Die spektrale Verteilung der gefilterten Strahlung  
Dieser Filter hat eine Transmission von 50% der maximalen Transmission bei 345 nm und eliminiert die Strahlung, welche kurzwelliger als 320 nm ist, d.h. die Transmission im Bereich 315-320 nm ist kleiner als  $10^{-5}$  (58).

### 1. b) Durchführung der Untersuchung:

Um bei der Durchführung der Untersuchung eine doppelte Kontrolle zu erhalten, wurden überwiegend Patienten gewählt, die Warzen an beiden Händen oder aber an beiden Fußsohlen hatten. Die Einteilung der Patienten erfolgte in die Gruppen A und B.

A entspricht: eine Hand (Fuß) 8-MOP gegen beide Hände (Füße) bestrahlen

B entspricht: eine Hand (Fuß) bestrahlen gegen beide Hände (Füße) 8-MOP

Die Gruppe A bestand aus 15 Patienten mit insgesamt 76 Warzen. Auf die Warzen der einen Seite (d.h. der einen Hand bzw. der einen Fußsohle) wurde 8-MOP aufgetragen. Die Patienten wurden angehalten, das die Warzen umgebende Hautareal nicht mit der 8-MOP-Emulsion in Kontakt zu bringen, um den phototoxischen Effekt mit Erythem- bzw. Blasenbildung so niedrig wie möglich zu halten. Nach einer Einwirkdauer von mindestens 30 Minuten wurden die Warzen beider Seiten (d.h. beider Hände bzw. beider Fußsohlen) einzeln durch den Lichtleiter mit UVA bestrahlt. Der Abstand von der Austrittsfläche des Lichtleiters zur Hautoberfläche betrug 2,5 cm und wurde durch einen dem Lichtleiter aufsitzenden Konus konstant gehalten.

Die Strahlungsleistung errechnet sich wie folgt:

$$\frac{\text{Intensität}}{\text{bestrahlte Fläche}} = \frac{280 \left( \frac{\text{mW}}{\text{cm}^2} \right)}{7,9} = 35,44 \text{ (mW/cm}^2\text{)}$$

$$\begin{aligned} \text{Bestrahlungsdosis} &= \text{Intensität (mW/cm}^2\text{)} \times \text{Zeit (sec)} \\ &= 35,44 \times 60 = 2126 \text{ mJ} = 2,1 \text{ J/cm}^2 \text{ UVA/Min} \end{aligned}$$

Die Bestrahlungsdauer für jede Warze begann bei zwei Minuten ( $\cong 4,2 \text{ J/cm}^2$  UVA) und wurde langsam auf sieben Minuten ( $\cong 14,7 \text{ J/cm}^2$  UVA) als Höchstdauer gesteigert. Art, Größe und Lokalisation der Warzen wurden zu Beginn der Behandlung an graphischen Darstellungen von Händen und Füßen festgehalten. Vor weiteren Bestrahlungen wurde jede Veränderung wie Erythem, Blase, Juckreiz, Schmerzen, Rückbildung der Warzen oder Thrombosierung der Blutgefäße registriert. Bei der Festlegung der Bestrahlungsdauer wurde darauf geachtet, daß Erythem- bzw. Blasenbildung nicht auftraten.

Die Gruppe B bestand ebenfalls aus 15 Patienten mit insgesamt 172 Warzen. Hier wurden die Warzen auf beiden Seiten (d.h. beide Hände bzw. beide Fußsohlen) mit 8-MOP-Emulsion behandelt. Nach einer Einwirkdauer von ebenfalls 30 Minuten wurde nur eine Hand bzw. nur eine Fußsohle bestrahlt. Art und Zeit der Durchführung entsprechen der Therapiebeschreibung von Gruppe A.

Es war wichtig, eine genügend große Anzahl von Patienten zu finden, die Warzen an beiden Händen bzw. beiden Füßen hatten, weil nur durch die oben beschriebene Versuchsdurchführung eine doppelte Kontrollmöglichkeit gegeben war.

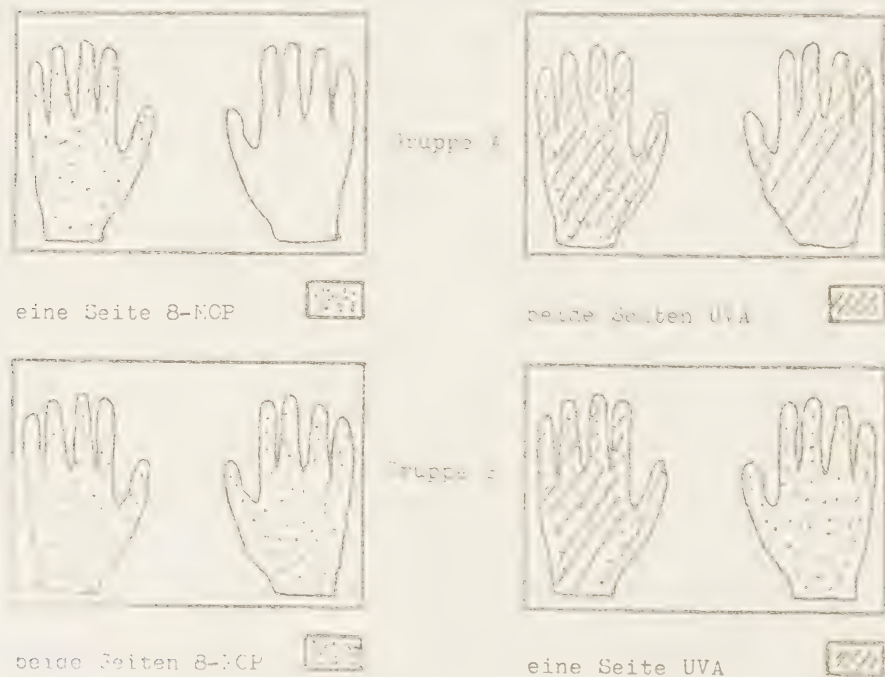


Abb.9 Darstellung der Versuchsdurchführung

Die gewählte Versuchsdurchführung ermöglicht  
Aussagen über

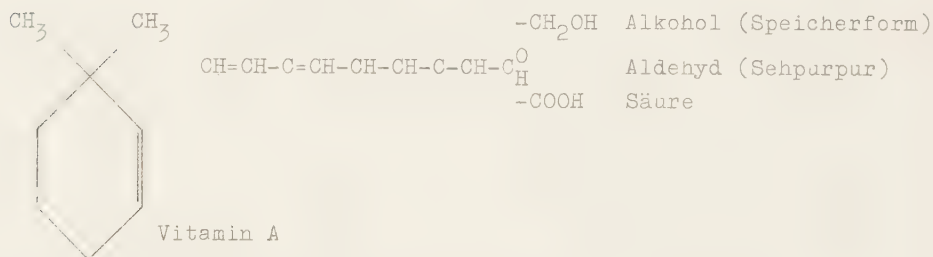
- 1) Die Reaktion der Warzen auf die ausschließliche  
Behandlung mit 8-MOP
- 2) Die Reaktion der Warzen auf die ausschließliche  
Bestrahlung mit UVA
- 3) Die Reaktion der Warzen auf die Bestrahlung mit  
8-MOP + UVA. Hierüber liegen doppelte Ergebnisse  
vor, da in beiden Patientengruppen ( A und B )  
jeweils eine Hand (Fuß) mit 8-MOP in Verbindung  
mit UVA behandelt wurde. Bei der anderen Hand  
(Fuß) wurde in Gruppe A mit UVA bestrahlt, in  
Gruppe B lokal 8-MOP appliziert.

## 2. Vitamin-A-Säure

### a) Beschreibung des Materials

Es wurden zwei filmbildende Lacke unterschiedlicher Färbung verwendet. Dabei handelt es sich um filmbildenden farblosen 1%igen Vitamin-A-Säure-Lack und filmbildenden gelblichen Placebolack. Diese Präparate wurden freundlicherweise von Herrn Dr. Blechschmidt, BASF Ludwigshafen, zur Verfügung gestellt.

Vitamin-A-Säure (VAS) unterscheidet sich chemisch vom üblichen Vitamin A dadurch, daß sie anstelle der Alkohol- bzw. Ester- oder Aldehydgruppe eine Karboxylgruppe trägt (2).



Vitamin-A-Säure wurde bisher bei verschiedenen Dermatosen z.B. Morbus Darier, Psoriasis, Ichthyosis, senilen Keratosen, Mollusca contagiosa und anderen Hautkrankheiten angewandt (27). In lokaler Anwendung kann die therapeutische Wirkung bestimmter Keratosen vom Ausmaß der Permeation abhängen (72). Vitamin-A-Säure 0,1%ig hat einen intensiven keralytischen Effekt, der sich mit Hautreizungen, z.B. Hypermie und Gefäßdilatationen kombinieren kann (27,72). Es wird vermutet, daß diese Wirkungen für den guten Heilerfolg bei Warzen, im besonderen bei Verrucae planae

juveniles, bedeutungsvoll sind. Ein virustatischer Effekt ist unwahrscheinlich (27).

#### b) Durchführung der Untersuchung

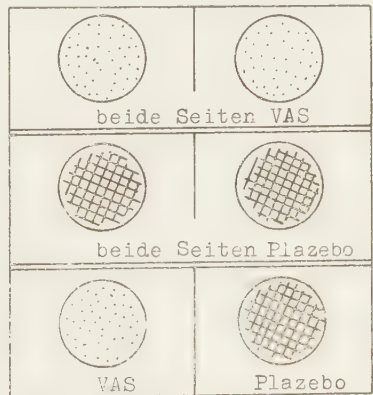
Für die Behandlung der Warzen mit Vitamin-A-Säure wurden ausschließlich Patienten mit vulgären bzw. planen juvenilen Warzen an den Händen ausgewählt. Die weitere Durchführung der Behandlung erfolgte mit drei Gruppen.

Vitamin-A-Säure-Lack

Plazebo-Lack

Eine Seite VAS-Lack

Eine Seite Plazebo-Lack



#### Versuchsreihe I

Die Vitamin-A-Säure-Behandlung erfolgte bei 17 Patienten mit insgesamt 99 Warzen. Die Warzen wurden vor dem Betupfen vorsichtig unter warmem Wasser von oberflächlichen Hornzellschichten befreit. Dies ermöglichte ein besseres Eindringen des mit Hilfe eines Applikators aufgetragenen Vitamin-A-Säure-Lacks. Dabei wurde darauf geachtet, daß

das die Warze umgebende Hautareal nicht mit dem Lack in Berührung kam. Zu Behandlungsbeginn wurde die Säure dreimal täglich von den Patienten selbst aufgetragen. Traten keine Nebenwirkungen wie Rötung oder Brennen auf, wurde auf fünf- bis siebenmal gesteigert. Insgesamt wurden die Patienten zwei bis acht Wochen behandelt, bevor die Therapie abgebrochen wurde. Alle Veränderungen während der Behandlung wurden bei wöchentlichen Kontrolluntersuchungen festgehalten.

### Versuchsreihe II

Die Placebobehandlung erfolgte bei 17 Patienten mit insgesamt 81 vulgären Warzen an den Händen. Die Durchführung der Untersuchung verlief analog der oben beschriebenen Vitamin-A-Säure-Behandlung.

### Versuchsreihe III

Es wurden 20 Patienten mit insgesamt 197 vulgären Warzen an beiden Händen behandelt. Jedem Patienten wurde eine Flasche für die linke Hand und eine für die rechte Hand zugeteilt. Es war den Patienten nicht bekannt, bei welcher Charge es sich um Vitamin-A-Säure-Lack oder um Placebo handelte.

Ergebnisse8-MOP + UVAa) 8-MOP + UVA im Vergleich zu UVA

Von den 55 photochemisch behandelten Warzen bildeten sich 23 (41,8 Prozent) völlig zurück, eine teilweise Rückbildung erfolgte bei 3 und eine fehlende Rückbildung war bei 29 zu beobachten.

|                              | völlige Rückbildung | teilweise Rückbildung | fehlende Rückbildung | gesamt |
|------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|--------|
| Anzahl der Warzen einer Hand | 23                  | 3                     | 29                   | 55     |

Tab.2

Übersicht der mit 8-MOP + UVA behandelten Warzen einer Hand der Patientengruppe A

Die 21 ausschließlich mit UVA behandelten Warzen zeigten nur zweimal (9,5 Prozent) eine völlige und einmal eine teilweise Rückbildung. Bei 18 Warzen (85,7 Prozent) blieb diese Behandlung erfolglos.

|                              | völlige Rückbildung | teilweise Rückbildung | fehlende Rückbildung | gesamt |
|------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|--------|
| Anzahl der Warzen einer Hand | 2                   | 1                     | 18                   | 21     |

Tab.3

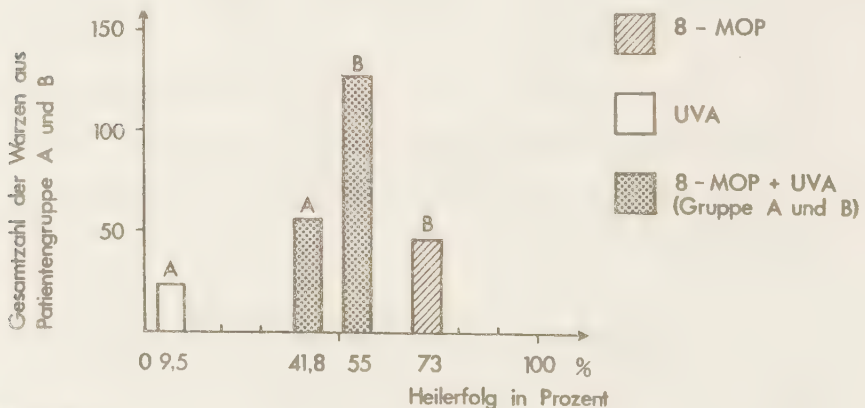
Übersicht der ausschließlich mit UVA bestrahlten Warzen der Patientengruppe A

Von diesen 15 Patienten mit insgesamt 70 Warzen an beiden Händen wurden 8 Patienten geheilt, bei zwei Patienten erfolgte eine teilweise Rückbildung und dreimal versagte diese Behandlung.

b) 8-MOP + UVA im Vergleich zu 8-MOP

Von den 127 photochemisch behandelten Warzen bildeten sich 69 (55 Prozent) vollständig zurück. Bei 17 Warzen erfolgte eine teilweise, bei 41 Warzen keine Rückbildung. Bei den 45 nur mit 8-MOP behandelten Warzen der anderen Seite erfolgte eine völlige Rückbildung von 33 Warzen (73 Prozent), während sich bei 12 Warzen (27 Prozent) keine Veränderungen zeigten.

Die beschriebenen Ergebnisse sind in Abb.10 noch einmal graphisch dargestellt.



Graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse, aufgeschlüsselt nach Patientengruppen (A,B) und Therapieformen. Die Anzahl der Warzen wird durch die Balkenlänge, der relative Behandlungserfolg durch die Lage auf der Abszisse wiedergegeben.

Die folgenden drei Aufnahmen zeigen den Behandlungsverlauf bei einer Patientin, deren beide Hände mit 8-MOP oepinselt, jedoch nur die rechte Seite mit UVA bestrahlt wurde.



Abb.11

Warzen in unbehandeltem Zustand



ABO. 12

Hand with small, dark, circular lesions. (Photograph of the hands of a patient with a skin condition, showing numerous small, dark, circular lesions on the palms and fingers.)



ABO. 13

Hand with small, dark, circular lesions. (Photograph of the hands of a patient with a skin condition, showing numerous small, dark, circular lesions on the palms and fingers.)

### Nebenwirkungen der Behandlung

Im Verlauf der photochemischen Behandlung bei insgesamt 30 Patienten wurden bei 13 Patienten folgende Nebenwirkungen festgestellt:

Achtmal kam es zu einer Hyperpigmentierung der Warzenareale, welche sich jedoch regelmäßig einige Wochen nach der Beendigung der Behandlung wieder zurückbildete. Bei drei Patienten traten Erytheme auf. Blasenbildungen konnten, abgesehen bei zwei Patienten, durch eine langsam über Wochen gesteigerte Bestrahlungsdauer, verhindert werden.

|                                      | Verrucae<br>vulgares | Verrucae<br>plantares | Kombination<br>mehrerer<br>Typen | Verrucae<br>planes<br>juveniles | Summe |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------|
| Zahl der<br>Patienten                | 19                   | 6                     | 4                                | 1                               | 30    |
| davon<br>geheilt                     | 9                    | 4                     | 1                                |                                 | 14    |
| teilweise<br>Rückbildung             | 3                    | 1                     | 1                                |                                 | 5     |
| fehlende<br>Rückbildung              | 7                    | 1                     | 2                                | 1                               | 11    |
| Patienten<br>mit Neben-<br>wirkungen | 11                   |                       | 1                                | 1                               | 13    |
| Erythem                              | 3                    |                       |                                  |                                 | 3     |
| Pigmentierung                        | 8                    |                       |                                  |                                 | 8     |
| Blasen                               | 2                    |                       |                                  |                                 | 2     |

Tab.4 Ergebnisse und Nebenwirkungen der photochemischen Behandlung

Vitamin-A-Säure-Lacka) Vitamin-A-Säure-Lack-Behandlung

Von 17 Patienten mit insgesamt 99 Warzen wurden acht Patienten geheilt, bei zweien trat eine teilweise Besserung ein und bei sieben zeigte sich ein unverändertes Fortbestehen der Warzen. Auf die Zahl der Warzen bezogen, bedeutet dies eine völlige Rückbildung von 40 Warzen (40 Prozent) und kein Behandlungserfolg bei 35 Warzen (35 Prozent).

|                         | völlige<br>Rückbildung | teilweise<br>Rückbildung | fehlende<br>Rückbildung | gesamt |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------|
| Anzahl<br>der<br>Warzen | 40                     | 24                       | 35                      | 99     |

Tab.5

Ergebnisse der Versuchsreihe I: Vitamin-A-Säure-Lack

The following table shows the results of the investigation of the hands of the subjects in the study. The table is divided into two columns, one for the left hand and one for the right hand. The rows represent the different fingers and the thumb. The numbers in the table represent the number of subjects in each category.



FIG. 1. The hand of a subject with a normal pattern of skin markings.



FIG. 2. The hand of a subject with a pattern of skin markings that is characteristic of a certain type of disease.

### b) Plazebobehandlung

Von 17 Patienten mit insgesamt 81 Warzen trat eine völlige Heilung nur bei zwei Patienten auf. Bei weiteren zwei Patienten war eine teilweise Besserung zu beobachten, wogegen eine fehlende Rückbildung bei 13 Patienten festgestellt wurde. Von diesen 81 Warzen bildeten sich sechs Warzen (7,3 Prozent) vollständig zurück, bei drei Warzen erfolgte eine leichte Abflachung und bei 72 Patienten (89 Prozent) blieb die Behandlung erfolglos.

|                   | völlige Rückbildung | teilweise Rückbildung | fehlende Rückbildung | gesamt |
|-------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|--------|
| Anzahl der Warzen | 6                   | 3                     | 72                   | 81     |

Tab. 6

### Ergebnisse der Versuchsreihe II: Plazebobehandlung

#### a) Vitamin-A-Säure-Lack gegen Flecken

In dieser Untersuchung standen 10 Patienten mit insgesamt 116 Warzen auf beiden Seiten zur Verfügung. Jeder warzen- und Patient der einen Seite mit Vitamin-A-Säure-Lack behandelt und auf der anderen Seite Placebo verabreicht wurde. Von den 116 Warzen heilten 44 Warzen (41,5 Prozent) mit einer völligen Rückbildung wurde in 24 und eine teilweise Rückbildung in 20 Fällen festgestellt.

Bei den 81 mit Plazebo behandelten Warzen der anderen Seite lag die Erfolgsquote der völlig abgeheilten Warzen bei 28 (34,5 Prozent). Bei 13 Warzen war eine leichte Besserung und bei 40 Warzen war keine Veränderung festzustellen.

|                                     | völlige<br>Rückbildung | teilweise<br>Rückbildung | fehlende<br>Rückbildung | gesamt |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------|
| Anzahl der<br>Warzen bei<br>VAS     | 44                     | 24                       | 48                      | 116    |
| Anzahl der<br>Warzen bei<br>Plazebo | 28                     | 13                       | 40                      | 81     |

Tab.7

Ergebnisse der Versuchsreihe III: Eine Hand wurde mit Vitamin-A-Säure, die andere mit Plazebo behandelt

Auf die Anzahl der Patienten bezogen bedeutet dies, daß eine Heilung bei acht, eine teilweise Heilung bei drei und eine fehlende Heilung bei neun Warzenträgern beobachtet werden konnte.

|                                                                    | Anzahl der<br>Verzweigungen | völlige<br>Pflanzbildung | teilweise<br>Pflanzbildung | keine<br>Pflanzbildung | Prozentwert<br>Hellerung |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|
| Versuchsreihe I<br>Vitamin-A-Säure-Lack                            | 39                          | 40                       | 26                         | 35                     | 67%                      |
| Versuchsreihe II<br>Plazebo-Lack                                   | 31                          | 6                        | 3                          | 72                     | 7,3%                     |
| Versuchsreihe III<br>VAS- und Plazebo-Lack<br>in Halbseitenversuch | VAS 112<br>Plaz. 21         | 44<br>28                 | 24<br>13                   | 48<br>40               | 41,5%<br>34,5%           |
| Gruppe A<br>8-MOP+UVA gegen UVA                                    | PC 55<br>B 21               | 23<br>2                  | 3<br>1                     | 29<br>18               | 41,5%<br>9,5%            |
| Gruppe B<br>8-MOP+UVA gegen 8-MOP                                  | PC 127<br>C 45              | 69<br>33                 | 17<br>—                    | 41<br>12               | 55%<br>7%                |

Tab. 8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Abkürzungen: VAS : Vitamin-A-Säure  
Plaz. : Plazebo

PC : Photochemotherapie (8-MOP+UVA)

C : Chemotherapie (8-MOP)

P : Phototherapie (UVA)

### Statistische Bearbeitung

Im Folgenden werden die Ergebnisse nach statistischen Gesichtspunkten dargestellt und diskutiert. Die Frage nach der statistischen Signifikanz der Behandlungsergebnisse wurde mit Hilfe des Verfahrens nach McNemar und des exakten Tests nach Fisher überprüft.

Die Ergebnisse der Versuchsreihen I (Vitamin-A-Säure-Lack-Behandlung) und II (Plazebo-Behandlung) wurden in Abbildung 16 zusammengestellt. Zum Vergleich der Wirksamkeit der beiden jeweils für sich angewandten Substanzen sind die Resultate in den folgenden Abbildungen graphisch dargestellt.

In Abbildung 17 ist für beide Substanzen die Anzahl der nach der Behandlung noch vorhandenen Warzen (Endwert) gegenüber der ursprünglichen Anzahl der Warzen (Ausgangswert) für jede Versuchsperson aufgetragen.

In Abbildung 18 ist für jede Versuchsperson der relative Heilerfolg in Abhängigkeit von der Anzahl der ursprünglich vorhandenen Warzen (Ausgangswert) aufgetragen. Als relativer Heilerfolg wird hierbei das Verhältnis aus der Anzahl der abgeheilten Warzen zum jeweiligen Ausgangswert in Prozent definiert.

Die Therapieformen sind durch unterschiedliche Symbole gekennzeichnet.

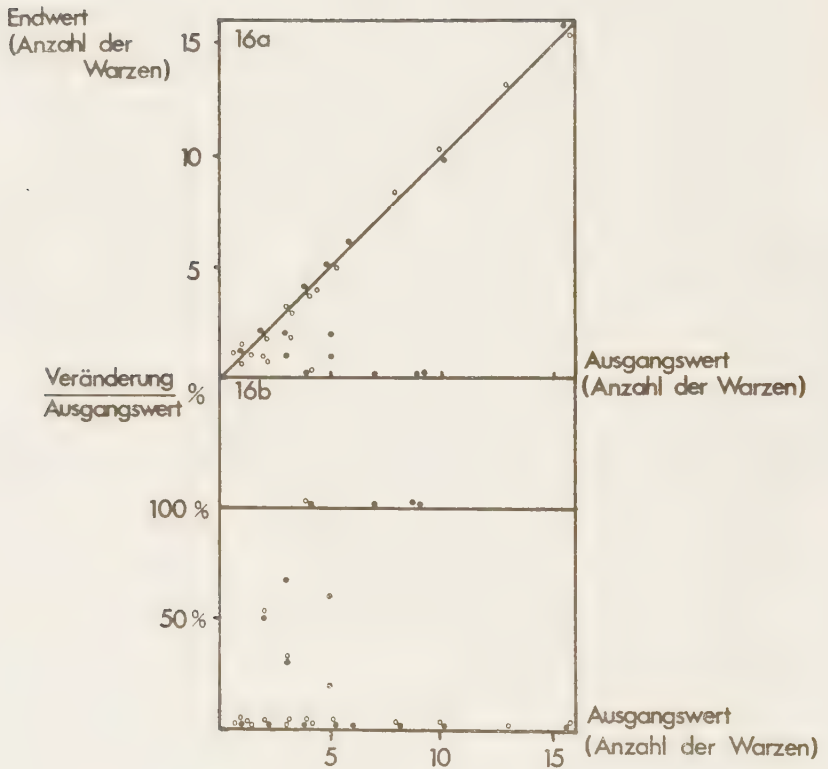


Abb. 16 a) Anzahl der Warzen nach der Behandlung (Endwert) bzw. vor der Behandlung (Ausgangswert). Jeder Punkt entspricht einem Patienten • VAS • Plazebo

• Prozentualer Heilerfolg als Funktion des Ausgangswertes

Die Abbildung 16 zeigt, daß sich in der Behandlung mit VAS (•) ein Heilerfolg bei neun von 17 Patienten eingestellt hat, während durch ausschließliche Behandlung mit Plazebo nur bei drei von 17 Patienten eine Reduzierung der Warzenzahl feststellbar

war. Geht man davon aus, daß von einem Heilerfolg dann gesprochen werden kann, wenn bei einem Patienten wenigstens eine Warze vollständig abgeheilt ist, so ergibt der exakte Test nach Fisher für die Vier-Felder-Tafel (68), daß die Behandlung I der Behandlung II signifikant überlegen ist. Hierbei und im folgenden wird für Signifikanz eine statistische Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 Prozent vorausgesetzt.

Bezieht man den Heilerfolg auf die Gesamtzahl der bei allen Patienten abgeheilten Warzen, so zeigt Versuchsreihe I (VAS) eine Erfolgsquote von 40 Prozent, Versuchsreihe II (Plazeo) dagegen nur 7,3 Prozent. Dies bedeutet für die Vitamin-A-Säure-Lack-Behandlung eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Therapie mit Plazebo-Lack.

In der Versuchsreihe III wurden bei jedem der neunzehn Patienten in Form eines Halbseitenversuchs die Wirksamkeit von VAS mit der Wirksamkeit von Plazebo verglichen. Die bereits in Abbildung 16 zusammengefaßten Resultate wurden im Sinne des prozentualen Heilerfolgs für jeden Patienten in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

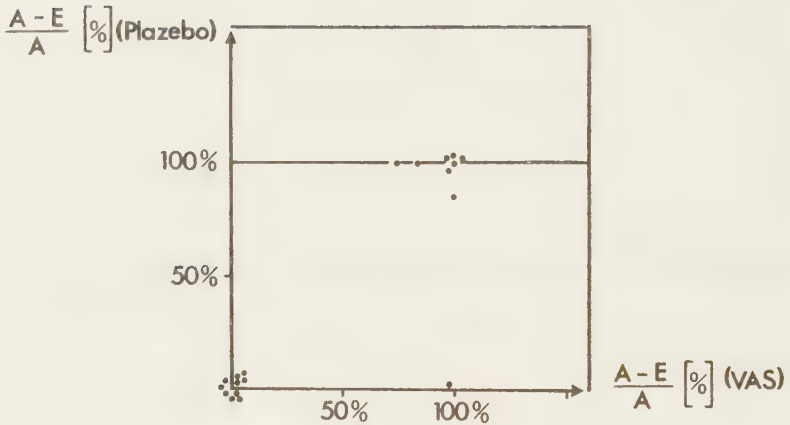


Abb.17 Prozentualer Heilerfolg von VAS gegen Placebo im  
Halbseitenversuch • VAS • Placebo

Bis auf eine Ausnahme ergeben sich zwei Häufungspunkte. Bei zehn Patienten ist für beide Substanzen keinerlei Rückbildung zu verzeichnen, bei acht Patienten ergibt sich für beide Therapieformen ein guter, fünfmal sogar ein vollständiger Heilerfolg.

Der erste Eindruck, daß die Wirksamkeit beider Substanzen im Halbseitenversuch kaum zu unterscheiden ist, bestätigt sich durch den Test nach McNemar (68). Es ist kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Auffällig ist der Unterschied der Ergebnisse dieses Halbseitentests im Vergleich zu den vorher beschriebenen Blindversuchen (VAS I und Plazebo II).

Für die Heilerfolge mit VAS ergeben sich nahezu gleiche Erfolgsquoten (40 Prozent im Blindversuch und 41,5 Prozent im Halbseitenversuch).

Die jeweilige Wirksamkeit des Plazebo-Lacks ist dagegen sehr unterschiedlich und wird in Abbildung 18 graphisch dargestellt.

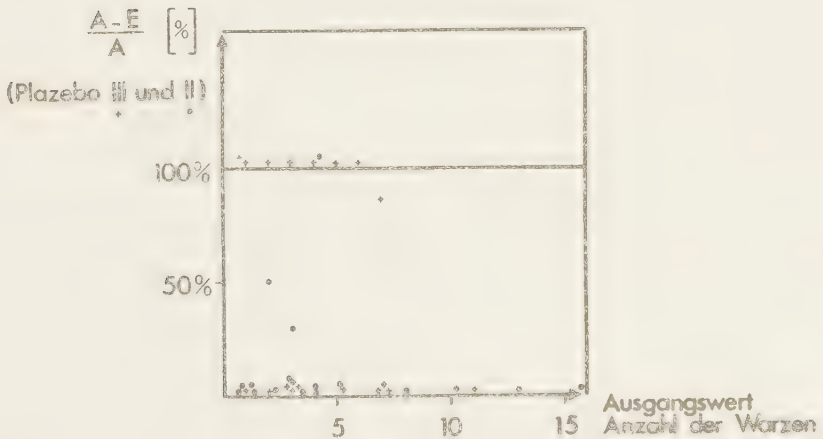


Abb.18 Relative Heilerfolge für Plazebo im Halbseitenversuch (+) und der alleinigen Behandlung mit Plazebo (•)

Während sich durch die ausschließliche Behandlung mit Plazebo nur in drei von siebzehn Fällen ein Erfolg ergibt, zeigt sich im Halbseitenversuch bei acht von zwanzig Patienten eine vollständige bis nahezu vollständige Heilung. Betrachtet man die Warzengesamtzahl der jeweiligen Behandlungsmethode, so ist für die Behandlung mit Plazebo im Halbseitenversuch (Versuchsreihe III) eine deutlich höhere Erfolgsquote (40 Prozent) gegenüber der Versuchsreihe II (18 Prozent), in der nur Plazebo-Lack angewendet wurde, feststellbar. Aus dem Test nach Fisher ergibt sich: Die unterschiedliche Wirksamkeit verfehlt, wenn auch nur knapp, die für statistische Signifikanz geforderte Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 Prozent.

Eine andere lokale Behandlungsmethode zur Therapie von Verrucae vulgares und Verrucae plantares wurde in Form von zwei Halbseitenversuchen mit der Photochemotherapie überprüft.

Zur Anwendung kamen bei der erster Patientengruppe 8-MOP gegen 8-MOP + UVA. Die relative Wirksamkeit der beiden in diesem Halbseitenversuch durchgeführten Methoden ist in Abbildung 19 gegenübergestellt.

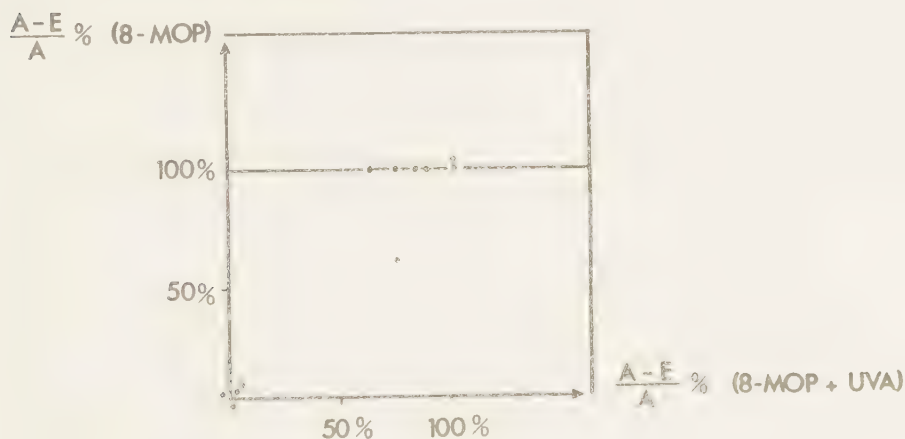


Abb. 19 Prozentualer Heilerfolg von 8-MOP gegen 8-MOP + UVA im Halbseitenversuch

Bei vier von elf Patienten erfolgte an beiden Händen keine Rückbildung der Warzen. Bis auf eine Ausnahme ergab sich für die übrigen Patienten auf der nur mit 8-MOP bespitzelten Hand eine vollständige, auf der mit 8-MOP + UVA behandelten Seite zweimal eine vollständige und fünfmal eine gute Abheilung (mehr als 60 Prozent). Die unterschiedliche Wirksamkeit ist nach McNemar nicht signifikant.

Bei der zweiten Patientengruppe dieser photochemischen Versuchsreihe wurde die Wirksamkeit von UVA gegen 8-MOP+UVA ebenfalls im Halbseitenversuch überprüft.

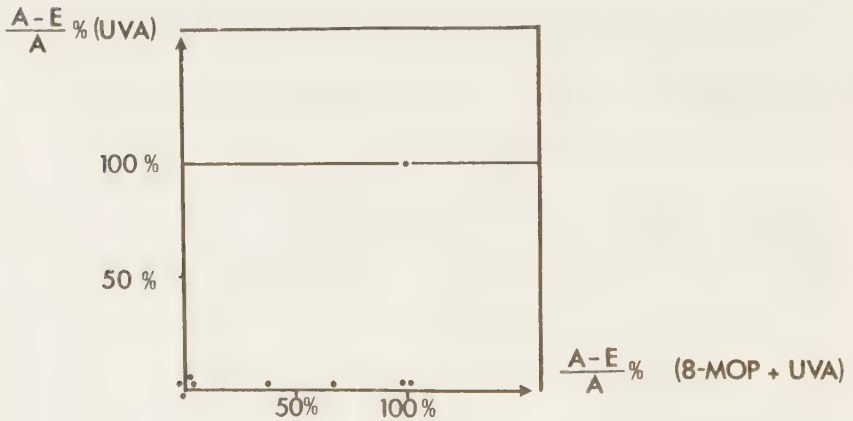


Abb.20 Prozentualer Behandlungserfolg von UVA gegen 8-MOP+UVA im Halbseitenversuch

Bei vier von neun Patienten ist keinerlei Rückbildung der Warzen zu verzeichnen. Auf der mit 8-MOP+UVA behandelten Seite ergab sich dreimal ein vollständiger und einmal ein teilweiser Behandlungserfolg. An der nur mit UVA bestrahlten Hand heilten die Warzen nur bei einem Patienten vollständig. Erwartungsgemäß ist der durch Photochemotherapie erzielte Erfolg bei dem behandelten Patientenkollektiv größer als bei alleiniger UVA-Bestrahlung. Dieses Ergebnis ist jedoch wegen der geringen Anzahl der behandelten Patienten nach McNemar nicht signifikant. Für eine statistisch gesicherte Aussage wäre die Behandlung eines deutlich größeren Patientenkollektivs notwendig.

# Diskussion

## Vitamin-A-Säure-Lack, Placebo, Vitamin-A-Säure-Lack plus Placebo

Bei allen Patienten, bei denen die Vitamin-A-Säure-Lack-Behandlung ansprach (neun Patienten), zeigten die auch mit Placebo behandelten Warzen teilweise (ein Patient) bis völlige Rückbildung (acht Patienten).

In allen Fällen, in denen der Vitamin-A-Säure-Lack nicht ansprach (neun Patienten), zeigte auch die mit Placebo behandelte Seite keine Wirkung. Die Ergebnisse sind noch einmal in Tabelle 9 zusammengefaßt.

|                        | Anzahl der Warzen |         | völlige Rückbildung |         | teilweise Rückbildung |         | keine Rückbildung |         |
|------------------------|-------------------|---------|---------------------|---------|-----------------------|---------|-------------------|---------|
|                        | Anzahl            | Prozent | Anzahl              | Prozent | Anzahl                | Prozent | Anzahl            | Prozent |
| I VAS-Lack             | 39                | 100     | 40                  | 40      | 24                    | 24      | 35                | 35      |
| II Placebo             | 21                | 100     | 6                   | 2,3     | 3                     | 3,7     | 72                | 89      |
| III VAS-Lack + Placebo | 136               | 100     | 44                  | 41,5    | 24                    |         | 48                |         |
|                        | 81                | 100     | 28                  | 34,5    | 14                    |         | 40                |         |

Tab. 9

Ergebnisse der Versuchsreihen I, II und III

Die Vitamin-A-Säure-Lack-Behandlung ist signifikant besser (18,5 als die Placebo-Behandlung (40 Prozent zu 7,3 Prozent). Die Resultate der Placebo-Behandlung im Halbseitenversuch liegen dagegen mit 34 Prozent überraschenderweise deutlich unter. Mögliche Gründe für die abweichenden Ergebnisse der Placebo-Behandlung im Halbseitenversuch könnten unter anderem in der außerordentlichen Variabilität des Warzenverlaufs und der großen Streubreite des Patientenkollektivs zu suchen sein. Die Wahrscheinlichkeit einer repräsentativen Auswahl ist nicht gegeben. Da zudem die spontane Regression bei Warzen bis zu 28 Prozent (30) angegeben wird, muß dieses nicht kalkulierbare Phänomen ebenfalls mit in Betracht gezogen werden.

### Photochemotherapie

Die zweite Versuchsreihe bezog sich auf die von Jung und Schoenian (30) ausführlich untersuchte lokale Photochemotherapie.

Die von diesen Autoren erzielten Heilungsquoten liegen mit 72,3 Prozent für vulgäre Warzen und 93,3 Prozent für Plantarwarzen deutlich über den Erfolgsraten der vorliegenden Arbeit. Hier ergaben sich in beiden Halbseitenversuchen bei beiden Patientenkollektiven für die photochemisch behandelte Seite Erfolge von 41,8 Prozent (8-MOP+UVA gegen UVA) bzw. 55 Prozent (8-MOP+UVA gegen 8-MOP).

Die möglichen Ursachen für die unterschiedlichen Resultate in beiden Arbeiten sind in der Tabelle 10 zusammengefaßt.

|                                             | Jung und Schoenian (30)                                                                                             | Eigene Ergebnisse                                                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Substanz                                    | 0,15%ige 8-MOP Lösung                                                                                               | 0,15%ige 8-MOP-Emulsion                                               |
| Applikation                                 | die oberflächliche Hornschicht wurde sorgfältig abgeschabt, Auftragen der Meladinine, Einwirkungs-dauer: 30 Minuten | wie Jung und Schoenian                                                |
| Bestrahlungs-<br>gerät                      | 1. Kromayer-Lampe<br>2. Hanau-Höhenstrahlungs-<br>3. Hanau-Höhensonne                                               | Quecksilberhochdruck-<br>lampe mit Zerk-Siltex<br>(Osram HBO 200)     |
| Bestrahlungs-<br>abstand                    | 1. direkt auf die Haut<br>2. direkt auf die Haut<br>3. 40 cm von der Haut-<br>oberfläche                            | konstant 0,5 cm                                                       |
| Wellenlänge<br>des emittier-<br>ten Lichtes | 2. Hanau-Höhenstrahlungs-<br>merkliche Strahlungs-<br>intensität auch im Be-<br>reich $< 320$ nm                    | wegen des Kantenfilters<br>keine nennenswerte<br>Strahlung $< 320$ nm |

#### Verbrennungsreaktionen

(zu stark phototoxische Reaktion)

|                     |                                         |                                       |
|---------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| Erythem-<br>bildung | Vulgäre Warzen 39%<br>Plantarwarzen 21% | Vulgäre Warzen 20%<br>Plantarwarzen - |
| Blasen-<br>bildung  | Vulgäre Warzen 11%<br>Plantarwarzen 21% | Vulgäre Warzen 13%<br>Plantarwarzen - |

Tabelle 10

Vergleich wesentlicher Unterschiede der Behandlungsmethoden der eigenen Arbeit und der von Jung, sowie Gegenüberstellung von Verbrennungsreaktionen.

Der Grund für die unterschiedlichen Erfolgsquoten der beiden photochemischen Versuchsreihen liegt vermutlich in der Verwendung verschiedener Bestrahlungsgeräte. Während es bei dem von uns verwendeten Lichtleiter möglich ist, mit Hilfe eines auswechselbaren Kantenfilters UVB fast ganz auszublenden, um somit eine nahezu reine UVA-Quelle zu erhalten, emittieren die von Jung am häufigsten verwendeten Bestrahlungsgeräte (Kromayer und Xenonlampe) auch im Bereich von Wellenlängen unter 320 nm. Da diese Wellenlängen als erythematogen bekannt sind, ist auch die relativ hohe Zahl von blasigen Hautreaktionen zu erklären. Der Erfolg der Blasenbildung in der Warzentherapie ist jedoch hinreichend bekannt.

Unser Anliegen war es dagegen, durch möglichst geringe Bestrahlungsdosen die phototoxischen Reaktionen weitgehend zu vermeiden. Dies gelang vollständig bei Plantarwarzen, wobei es in keinem Fall zu Erythem- oder Blasenbildung kam, während sich bei Jung in 21 Prozent der Fälle Erytheme und in weiteren 21 Prozent Blasenbildung zeigten. Bei unserer Behandlung von vulgären Warzen traten Erytheme bei 20 Prozent und Blasen bei 11 Prozent der Patienten auf. Die Erythembildung lag bei Jung mit 39 Prozent auch hier über den von uns verzeichneten Nebenwirkungen. Die Anzahl der von ihm ermittelten Patienten mit Blasenbildung (11 Prozent) liegt hingegen um zwei Prozent niedriger als bei unseren Ergebnissen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß ein Großteil unseres Patientenkollektivs aus Kindern bestand, bei denen es anfänglich schwierig war, die Applikation der 8-MOP-Emulsion ausschließlich auf das

Warzenareal zu beschränken. Dies führte dazu, daß das die Warze umgebende, wesentlich empfindlichere Hautareal ebenfalls mit der 8-MOP-Emulsion in Kontakt kam und bei anschließender Bestrahlung bullöse phototoxische Reaktionen auftraten. Durch eine Bestrahlungspause bis zur Rückbildung des Erythems gelang es jedoch in den meisten Fällen eine Blasenbildung zu verhindern.

Im Gegensatz zu Jung, der alle Patienten photochemisch behandelte, erfolgte die Behandlung bei uns in zwei Halbseitenversuchen. Auf diese Weise war es möglich, Aussagen über die kombinierte Behandlung (8-MOP+UVA), aber auch über die alleinige Wirksamkeit von 8-MOP bzw. UVA zu erhalten. Die Erfolgsquote der mit UVA behandelten Patienten war mit 9,5 Prozent erwartungsgemäß niedrig. Die photochemische Behandlung (Erfolgsquote 41,5 Prozent) war der UVA-Bestrahlung signifikant überlegen. Bei alleiniger 8-MOP-Applikation (Erfolgsquote 73 Prozent) ergaben sich im Vergleich zur kombinierten Behandlung mit 8-MOP+UVA (Erfolgsquote 55 Prozent) wenn auch nicht signifikante, so doch deutlich bessere Ergebnisse.

Möglicherweise sind Licht und Medikament auch in der kombinierten Anwendung nicht so wirksam, daß es zu besseren Heilungsquoten kommt. Es ist anzunehmen, daß lediglich das Phänomen der Spontanregressionen beobachtet wurde. Da diese variabel und nicht kontrollierbar sind, können ohne weiteres erhebliche Unterschiede auftreten. Wie bereits einleitend

erwähnt, ist die psychische Beeinflußbarkeit der Warzenpatienten sehr hoch. Bloch (7) gibt Erfolgsraten durch Suggestion unterschiedlichster Formen bis zu 88,5 Prozent an. Zudem handelt es sich bei virusinduzierten Akanthomenen nicht um mathematisch festlegbare Größen, sondern um biologische, recht unberechenbare Faktoren.

### Zusammenfassung

Warzen sind benigne Virustumoren, die eine erhebliche morphologische Vielfalt aufweisen und durch unterschiedliche Typen des Papillomvirus (HVP) hervorgerufen werden. Epidemiologisch zeigt sich eine weltweite Zunahme der virusinduzierten Papillome, ohne daß der Grund dafür bekannt ist. Eine mögliche Erklärung könnten heutige Lebensgewohnheiten, aber auch Umweltfaktoren sein (50).

Warzen stellen daher ein immer wiederkehrendes Problem in der dermatologischen Praxis dar. Obwohl eine Vielzahl der bisher angewandten Behandlungsmethoden gute Heilerfolge zeigt, kann doch bei keiner Methode vor Behandlungsbeginn eine Erfolgsgarantie gegeben werden. Ebenso ist es nicht möglich, ein Rezidiv von vornherein auszuschließen.

Jung und Schoenian berichteten neuerdings über gute Behandlungserfolge bei vulgären Warzen mit der Photchemotherapie (30). Es handelt sich dabei um die kombinierte Anwendung von 8-Methoxypsoralen (das sein Aktionsspektrum um 360 nm hat) und langwelligem UV-Licht (UVA). Die von den Autoren beschriebenen Behandlungserfolge liegen mit 72,3 Prozent für vulgäre Warzen und 93,3 Prozent für Plantarwarzen so hoch, daß das Ziel der vorliegenden Arbeit darin bestand, diese Ergebnisse noch einmal mit Untersuchungen an Patienten unserer Klinik zu überprüfen.

Hierzu wurde die photochemische Behandlung mit 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und langwelligem UV-Licht (UVA) in zwei Halbseitenversuchen mit der alleinigen Anwendung von 8-MOP bzw. UVA verglichen. Es wurden überwiegend Patienten ausgewählt, die Warzen an beiden Händen bzw. Füßen hatten, so daß 30 Patienten mit insgesamt 248 Warzen behandelt werden konnten. Die Warzen wurden zur Photosensibilisierung mit einer 0,15%igen 8-MOP-Emulsion (Meladinine<sup>R</sup>) betupft und nach 30-minütiger Einwirkdauer mit UVA bestrahlt. Die Bestrahlungsdauer für jede Warze begann mit zwei Minuten ( $\approx 4,2 \text{ J/cm}^2$  UVA) und wurde langsam auf vier Minuten ( $\approx 8,4 \text{ J/cm}^2$  UVA) gesteigert. Es wurde stets darauf geachtet, daß phototoxische Reaktionen wie Erythem oder Blasenbildung nach Möglichkeit verhindert wurden. Als Lichtleiter kam ein Bestrahlungsgerät neuartiger Konstruktion (Superlite<sup>R</sup> UV) zur Anwendung, über das in der Dermatologischen Universitätsklinik München ausreichende Untersuchungen vorliegen. Es ist leicht zu handhaben, besitzt einen flexiblen Lichtleiter und die Dosierung ist über einen Zeitschalter gut einstellbar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuchsreihen zeigen, daß Erfolg bei den in zwei Halbseitenversuchen photochemisch (8-MOP+UVA) behandelten Patienten bei alleiniger Behandlung mit UVA deutlich geringer war, als auf der photochemisch behandelten Seite. Eine Überlegenheit der

kominierten Behandlung von 8-MOP+UVA gegenüber der alleinigen Behandlung mit 8-MOP läßt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Für beide Patientenkollektive dieser Versuchsreihe ergeben sich für die photochemisch behandelten Seiten Behandlungserfolge von 41,8 Prozent (8-MOP+UVA gegen UVA) bzw. 55 Prozent (8-MOP+UVA gegen 8-MOP).

Zusammenfassend läßt sich feststellen:

Die Photochemotherapie ist signifikant besser als alleinige UVA-Bestrahlung.

Eine signifikante Überlegenheit der Photochemotherapie gegenüber der alleinigen Behandlung durch 8-MOP-Emulsion läßt sich nicht nachweisen.

Die Photochemotherapie zeigt durchaus zufriedenstellende Behandlungserfolge, wenn auch die außerordentlich günstigen Erfolge von Jung und Schoenian (30) nicht bestätigt werden konnten.

Zu Vergleichszwecken wurde als eine weitere lokale Warzentherapie die Behandlung mit 1%igem Vitamin-A-Säure-Lack (VAS-Lack) durchgeführt und der Wirkung von Plazebo-Lack gegenübergestellt. Diese Versuchsreihe mit VAS-Lack und Plazebo-Lack erfolgte sowohl im Halbseitenversuch als auch in zwei Blindversuchen an getrennten Patientenkollektiven. Die beiden Blindversuche wurden jeweils an 17 Patienten durchgeführt, wobei 99 Warzen mit VAS-Lack und 81 Warzen mit Plazebo-Lack behandelt wurden. Als Ergebnis stellte sich heraus, daß VAS-Lack (40 Prozent Behandlungserfolg) signifikant besser als Plazebo-Lack (7,3 Prozent Behandlungserfolg) war ( $P < 5$ ).

Bei dem an 20 Patienten erfolgten Halbseitenversuch mit VAS-Lack (41,5 Prozent Behandlungserfolg) und Plazebo-Lack (34,5 Prozent Behandlungserfolg) war hingegen kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Substanzen feststellbar. Die Behandlung ist schmerzlos und führt weder zu Narbenbildung noch zu Arbeitsunfähigkeit. Sie ist einfach durchführbar und wird von den Patienten gut toleriert. Ein Vergleich der heute angewandten Warzenbehandlungsmethoden zeigt, daß es noch keine völlig zufriedenstellende Therapieform gibt.

Literatur

1. Bartoloni, S., Passetti, G.A.  
Una nuova terapia medica delle veruche cutanee  
Rass.Dermatol. 22: 227-238, 1969
2. Beer, P.  
Untersuchungen über die Wirkung von Vitamin-A-Säure  
Dermatologica 124: 192-195, 1962
3. Belisario, J.C.  
Behandlung von Warzen mit Kuhpocken-Vaccine  
Med.J.Aust. 58, III: 1277-1280, 1971
4. Berman, A., Winkelmann, R.K.  
Flat warts undergoing involution  
Arch.Dermatol. 113: 1219-1221, 1977
5. Berman, A.  
Failure of flat warts to recur in electrosurgically  
altered skin  
Arch.Dermatol. 114: 1797-1799, 1978
6. De Bersaques, J.  
Vitamin-A acid in the topic treatment of plantar warts  
Dermatologica 150: 369-371, 1975
7. Bloch, B.  
Über die Heilung der Warzen durch Suggestion  
Klin.Wschr. 6: 2271-2275, 1927

8. Bosse, K., Christophers, E.  
Beitrag zur Epidemiologie der Warzen  
Hautarzt 15: 80-86, 1964
9. Braun-Falco, O., Hofmann, G., Plewig, G.  
Feingewebliche Veränderungen unter Photochemo-  
therapie der Psoriasis  
Arch.Dermatol.Res. 257: 307-317, 1977
10. Bremner, R.M.  
Warts: Treatment with intralesional bleomycin  
Cutis 18: 264-266, 1976
11. Buckner, D., Price, N.M.  
Immunotherapie of verrucae vulgares with  
dinitrochlorobenzene  
Brit.J.Dermatol. 98: 451-454, 1978
12. Bunney, M.H.  
The treatment of plantar warts with 5-fluouracil  
Brit.J.Dermatol. 89: 96-97, 1973
13. Bunney, M.H., Nolan, M.W., Williams, D.A.  
An assessment of methods of treating viral warts by  
comparative treatment trials based on a standard  
design  
Brit.J.Dermatol. 94: 667-679, 1976
- Carotien, J.H., Esswein, J.G., Garagusi, V.F.  
Decreased T cell levels in patients with warts  
Arch.Dermatol. 114: 213-215, 1978

15. Epstein, J.H., Fukuyama, K.

A study of 8-methoxypsoralen (8-MOP) induced photo-toxic effects on mammalian epidermal macromolecule synthesis in vitro

J.invest.Dermatol. 54: 350-351, 1970

16. Gloor, M., Baumann, C., Friederich, H.C.

Biochemical and physiological parameters on the healthy skin surface of patients with common warts

Dermatologica 152: 152-157, 1976

17. Goncalves, J.C.A.

Doppelblindstudie über die Anwendung von 5-Fluoruracil bei gewöhnlichen Warzen der Hände

Brit.J.Dermatol. 92: 89-91, 1975

18. Grussendorf, E.I., Gahlen, W.

Metaplasia of verruca vulgaris into spinocellular carcinoma

Dermatologica 150: 295-299, 1975

19. Hamar, M.

Über die Behandlung der Verruca vulgaris mit Dinitrochlorbenzol (DNCB)

Börgygy.vener.Sze 52: 175-178, 1976

20. Hess, P.

Die Röntgentherapie der Fußsohlenwarzen

Z.Hautkr. 47: 885-886, 1972

21. Hofmann, C., Flewig, G., Braun-Falco, O.  
Technische Erfahrungen mit der 8-Methoxypsoralen-  
Photochemotherapie bei Psoriasis vulgaris  
Hautarzt 27: 277-285, 1976
22. Hofmann, C., Flewig, G., Braun-Falco, O.  
Klinische Erfahrungen mit der 8-Methoxypsoralen-  
UVA-Therapie (Photochemotherapie) bei Psoriasis  
Hautarzt 27: 583-594, 1976
23. Hofmann, C., Flewig, G., Braun-Falco, O.  
Ungewöhnliche Nebenwirkungen bei oraler Photo-  
chemotherapie (PUVA-Therapie) der Psoriasis  
Hautarzt 28: 583-588, 1977
24. Hudson, A.I.  
Treatment of plantar warts with bleomycin  
Arch.Dermatol. 112: 1179, 1976
25. Hursthouse, M.W.  
A controlled trial on the use of topical  
5-fluorouracil on viral warts  
Brit.J.Dermatol. 92: 93-95, 1975
26. Israel, R.M.  
Treatment of warts by vaccination  
Arch.Dermatol. 100: 222-223, 1969
27. Itani, Z.S.  
Zur Lokalbehandlung von Verrucae planes juveniles  
und Verrucae vulgares mit Vitamin-A-Säure  
Hautarzt 24: 124-126, 1973

28. Ivaryi, L., Morison, W.L.  
Lymphozytenstimulation in vitro durch Warzenantigen  
bei Menschen  
Brit.Dermatol. 94: 523-527, 1976
- . Jablonska, S., Orth, G., Jarzabek-Chorzelska, M.,  
Obalek, S., Rzeska, G., Croissant, O., Favre, M.  
Neues auf dem Gebiet der Warzenviren  
Hautarzt 30: 411-417, 1979
30. Jung, E.G., Schoenian, R.  
Lokale Photochemotherapie der Warzen  
Z.Hautkr. 51: 491-498, 1976
31. Jung, E.G.  
Lokale Photochemotherapie der Warzen  
Akt.dermatol. 3: 17-19, 1977
32. Kammerau, B., Klebe, U., Zesch, A., Schaefer, H.  
Penetration, permeation and resorption of  
8-methoxypsoralen  
Arch.Dermatol.Res. 255: 31-42, 1976
- ... Kaufmann, J., Meves, C., Ott, F.  
Die Epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz  
in licht- und elektronenoptischem Vergleich mit den  
übrigen Papova-Virus-Akanthomen  
Arch.Dermatol.Res. 261: 39-54, 1978

34. Keining, E., Braun-Falco, O.  
Lehrbuch der Dermatologie und Venerologie  
Verlag I.F. Lehmann, München, 16-23, 1961
35. Kisilevich, G.M.  
On ultrasonic treatment of warts  
Vestn.Dermatol.Vener.(Mosk.) 45: 85-86, 1971  
in: Zentralblatt für Haut- und Geschlechts-  
krankheiten 129: 516, 1971/72
36. Laurent, R., Agache, P., Coume-Marquet, C.  
Die Ultrastruktur von Klarzellen in menschlichen  
virusbedingten Warzen  
J.cutan.Pathol. 2: 140-148, 1975
37. Lerner, A.B., Denton, C.R., Fitzpatrick, T.B.  
Clinical and experimental studies with 8-MOP in  
vitiligo  
J.invest.Dermatol. 20: 299-314, 1953
38. Lewis, H.M.  
Topical immunotherapy of refractory warts  
Cutis 12: 863, 1973
39. Markowski, R., Zabel, J., Silny, W.  
Results of treatment of verrucae vulgares and  
verrucae planae with liquid nitrogen in patients  
treated in Poznan  
Przegl.Dermatol. 60: 683-686, 1973  
Mazurkiewicz, W., Chorzelski, T., Moskalewska, K.  
Topical treatment of flat and common warts with  
vitamin A acid  
Przegl.Dermatol. 64: 89-92, 1977

41. Melnick, J.W., Tarantola, L., Patterson, J.W.,  
Fitzpatrick, T.B., Bleich, H.L.  
Oral methoxalen photochemotherapie for the  
treatment of psoriasis: A cooperative clinical trial  
J.Invest.Dermatol. 68: 328-335, 1977
42. Memmesheimer, A.M., Eisenlohr, E.  
Untersuchungen über Suggestivbehandlung der Warzen  
Dermatol.Z. 62: 63-68, 1931
43. Morison, W.L.  
In vitro assay of cell-mediated immunity to human  
wart antigen  
Brit.J.Dermatol. 90: 531-534, 1974
44. Morison, W.L.  
Viral warts, herpes simplex and herpes zoster in  
patients with secondary immune deficiencies and  
neoplasms  
Brit.J.Dermatol. 91: 625-630, 1974
45. Morison, W.L.  
Anti viral treatment of warts  
Brit.J.Dermatol. 92: 97-99, 1974
46. Morison, W.L.  
Cell-mediated immune responses in patients with warts  
Brit.J.Dermatol. 93: 553-556, 1975

Marison, W.L.

In vitro assay of immunity to human wart antigen

Brit.J.Dermatol. 93: 545-552, 1975

48. Nasemann, T.

Entstehung von Warzen

Hautarzt 28: 215, 1977

49. Nasemann, T., Sauerbrey, W.

Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen

Infektionen für Studierende und Ärzte

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,

2-42, 1977

50. Nasemann, T., Wassilew, S.W.

Viruspapillome - Klinik - Diagnose

Differentialdiagnose und Therapie

Ärztl.Kosmetologie 9: 269-272, 1979

51. Norrboard, O.

Behandlung von Verrucae vulgares mit Kohlensäure-  
schnee und Aceton

Hautarzt 20: 88-90, 1969

52. Olarn, V.

Lokale Warzenbehandlung mit konzentrierter Koch-  
salzlösung

Derm.Vener.(Bukaresti) 15: 125-131, 1970

53. Pass, F., Niimuara, M., Kreider, J.W.

Prolonged survival of human skin xenografts on antithymocyte serumtreated mice: failure to produce verrucae by inoculation with extracts of human warts  
J.invest.Dermatol. 61: 371-374, 1973

54. Pathak, M.A., Fellman, J.H., Kaufman, K.D.

The effect of structural alternations on the erythemat activity of furocoumarins: psoralens  
J.invest.Dermatol. 35: 165-183, 1960

55. Pathak, M.A.

Mechanism of psoralen photosensitization and in vitro biological action spectrum of 8-methoxypsoralen  
J.invest.Dermatol. 37: 397-407, 1962

56. Peuter de, M., Clercq de, B., Minette, A., Lachapelle, J.M.

An epidemiological survey of virus warts of the hand among butchers  
Brit.J.Dermatol. 96: 427-431, 1977

57. Plewig, G., Christophers, E., Braun-Falco, O.

Multilierende subunguale Warzen, Abheilung durch Methotrexat  
Hautarzt 24: 402-403, 1973

58. Flewig, G., Hofmann, C., Braun-Falco, O.,  
Nath, G., Kreitmair, A.  
A new apparatus for the delivery of high intensity  
UVA and UVA+UVB irradiation and some dermatological  
applications  
Brit.J.Dermatol. 98: 15-24, 1978
59. Fost, B.  
Kurzer Einführungsbericht über die Anwendung eines  
neuen Warzenmittels auf Basis Fluouracil in der  
dermatologischen Praxis  
Ärztl.Kosmetologie 9: 284-285, 1979
60. Pringle, W.M., Helms, D.C.  
Treatment of plantar warts by blunt dissection  
Arch.Dermatol. 108: 79-82, 1973
61. Pyrhönen, S., Penttinen, K.  
Wart-virus antibodies and the prognosis of  
wart disease  
Lancet 2: 1130-1132, 1972
62. Pyrhönen, S., Johansson, E.  
Regression of warts, an immunological study  
Lancet 1: 592-596, 1975

## 63. Pyrhönen, S.

Immune reactions against warts

Int.J.Dermatol. 15: 344-347, 1976

## 64. Pyrhönen, S.

Human wart-virus antibodies in patients with  
genital and skin warts

Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 58: 427-437, 1978

## 65. Rashad, A.L.

Radioautographic evidence of DNA synthesis in  
well differentiated cells of human skin papillomas:  
(verrucae vulgares)

J.invest.Dermatol. 53: 356-362, 1969

## 66. Rees, R.B.

Warts

Cutis 23: 588-591, 1979

## . Reid, T.M.S., Fraser, N.G., Kernohan, I.R.

Generalized warts and immune deficiency

Brit.J.Dermatol. 95: 559-564, 1976

## . Sachs, L.

Statistische Auswertungsmethoden

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1972

69. Schenk, M., Helin, E.

Levamisole in a double blind study: no effect

in warts

Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 57: 449-454, 1977

70. Schüle, D.

Erfahrungen mit einer neuartigen Therapie bei

Virosen der Haut

Z.Hautkr. 49: 183-188, 1974

71. Schumacher, A., Stüttgen, G.

Vitamin-A-Säure bei Hyperkeratosen, epithelialen

Tumoren und Akne

Dts.Med.Wochenschr. 40: 1547-1551, 1971

72. Stüttgen, von G.

Zur Lokalbehandlung von Keratosen mit Vitamin-A-Säure

Dermatologica 124: 67-79, 1962

73. Symoens, J., Rosenthal, M.

Levamisole in the modulation of the immune response:

The current experimental and clinical state

J.Reticuloendothel.Soc. 21: 175-220, 1977

74. Tagami, H., Takigawa, M., Ogino, A., Imamura, S.,

Ogagi, S.

Spontaneous regression of plane warts after inflammation

Arch.Dermatol. 113: 1209-1213, 1977

75. Takigawa, M., Tagami, H., Watanabe, S., Ogino, A.,  
Imamura, S., Ofugi, S.  
Recovery processes during regression of plane warts  
Arch.Dermatol. 113: 1214-1218, 1977
76. Thiovolet, J., Hegazy, M.R., Viac, J., Chardonnet, Y.  
An in vivo study of cell-mediated immunity in human  
warts  
Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 57: 317-319, 1977
77. Veien, N.K., Wettermark, G., Genner, J., Brodthagen, H.  
Photodynamic inactivation of verrucae vulgares.I  
Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 57: 442-444, 1977
78. Veien, N.K., Wettermark, G., Genner, J., Brodthagen, H.  
Photodynamic inactivation of verrucae vulgares.II  
Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 57: 445-447, 1977
79. Viac, J., Thiovolet, J., Chardonnet, Y.  
Specific immunity in patients suffering from  
recurring warts before and after repetitive intradermal  
tests with human papilloma virus  
Brit.J.Dermatol. 97: 365-370, 1977
80. Viac, J., Chardonnet, Y., Thiovolet, J.  
An immunoelectron microscopic localisation of wart  
associated antigens present in human papilloma virus  
(HPV) infected cells  
J.invest.Dermatol. 70: 263-266, 1978

81. Walter, J.F., Voornees, J.J., Kelsey, W.H.  
Duell, E.A.  
Psoralen plus black light inhibits epidermal DNA  
synthesis  
Arch.Dermatol. 107: 861-865, 1973
82. Weber, G.  
Photochemotherapie  
Thieme Verlag Stuttgart: 101-113, 1978
83. Woringer, F.  
Warzen und ihre Behandlung  
Fortschr.Dermatol. 3: 177-179, 1960

Bei Herrn Professor Dr. med. Flewig bedanke ich mich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und dafür, daß er mich jederzeit bereitwillig und mit großer Geduld unterstützte.

Herrn Professor Dr. med. Braun-Falco (Direktor der Dermatologischen Klinik München) gilt mein Dank für die Erlaubnis diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Sehr bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Hofmann, die mir gerade zu Beginn der Arbeit mit ihrem Rat und ihrer Erfahrung sehr hilfreich zur Seite stand.

Herrn Professor Dr. Neiss (Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München) danke ich für die freundliche Beratung bei der statistischen Bearbeitung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. rer. nat. Nath (Fa. Lumatec München) für die Überlassung des von ihm entwickelten Bestrahlungsgerätes Superlite<sup>R</sup> UV.

Nicht zuletzt danke ich der Firma BASF, die den Vitamin-A-Säure- und Placebo-Lack zur Verfügung stellte.

## Lebenslauf

Am 20. Januar 1946 wurde ich als Tochter des Werbeleiters Heinz Weidner und seiner Ehefrau Gisela geb. Kranich, in Berlin geboren.

- |             |                                                                             |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1952 - 1957 | Volksschulen in Berlin, Bonn, Ulm und Neuß                                  |
| 1957 - 1963 | Gymnasien in Neuß und Düsseldorf                                            |
| 1963 - 1966 | Ausbildung zum Tiefdruckretuscheur in Düsseldorf                            |
| 1966        | Gehilfenprüfung in Essen                                                    |
| 1966 - 1971 | berufstätig als Tiefdruckretuscheur in München<br>gleichzeitig              |
| 1967 - 1969 | Besuch der Abendrealschule für Berufstätige                                 |
| 1969        | Mittlere Reife                                                              |
| 1969 - 1971 | Besuch der Förderlehrgänge der Abendrealschule                              |
| 1971        | Begabtenabitur                                                              |
| 1971 Herbst | Beginn des Medizinstudiums an der<br>Ludwig-Maximilians Universität München |
| 1972 Herbst | Vorphysikum                                                                 |
| 1974 Herbst | Physikum                                                                    |
| 1977 Herbst | I. Staatsexamen                                                             |
| 1979 April  | II. Staatsexamen                                                            |
| 1979 - 1980 | Praktisches Jahr                                                            |
|             | 4 Monate Chirurgie Harlaching                                               |
|             | 4 Monate Urologie Großhadern                                                |
|             | 4 Monate Innere Medizin Augsburg                                            |
|             | III. Staatsexamen                                                           |







